

BICYCLIC HETEROCYCLE-CONTAINING SULFONAMIDE AND SULFONIC ACID ESTER DERIVATIVE

Publication number: JP7165708 (A)

Publication date: 1995-06-27

Inventor(s): YOSHINO HIROSHI; YAMATO TAKASHI; OKAUCHI TATSUO; YOSHIMATSU KENTARO; SUGI NAOKO; NAGASU TAKESHI; OZAWA YOICHI; KOYANAGI NOZOMI; KITO KYOSUKE

Applicant(s): EISAI CO LTD

Classification:

- International: A61K31/40; A61K31/403; A61K31/404; A61K31/415; A61K31/416; A61K31/417B; A61K31/435; A61K31/4355; A61K31/44; A61K31/4427; A61K31/443; A61K31/4433; A61K31/4439; A61K31/4709; A61K31/635; A61P35/00; C07D209/08; C07D209/12; C07D209/30; C07D209/34; C07D209/42; C07D231/56; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D471/04; C07D487/04; A61K31/40; A61K31/403; A61K31/415; A61K31/416; A61K31/416A; A61K31/435; A61K31/4353; A61K31/44; A61K31/4427; A61K31/4709; A61K31/63; A61P35/00; C07D209/00; C07D231/00; C07D401/00; C07D403/00; C07D405/00; C07D409/00; C07D471/00; C07D487/00; (IPC-7): A61K31/40; A61K31/415; A61K31/435; A61K31/44; A61K31/635; C07D209/04; C07D209/08; C07D209/12; C07D209/30; C07D209/42; C07D213/60; C07D231/56; C07D233/64; C07D307/64; C07D333/34; C07D401/12; C07D401/12; C07D403/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D409/12; C07D471/04

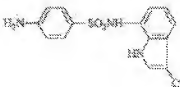
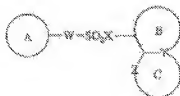
- European: C07D209/08; C07D209/12; C07D209/30; C07D209/34; C07D209/42; C07D231/56; C07D401/12; C07D403/12; C07D405/12; C07D409/12; C07D471/04; C07D487/04

Application number: JP19940207568 19940831

Priority number(s): JP19940207568 19940831; JP19930248614 19930910

Abstract of JP 7165708 (A)

PURPOSE: To obtain a new sulfoneamide derivative having excellent antineoplastic activity and having a low-toxicity bicyclic hetero ring, and a new sulfonic acid ester derivative. **CONSTITUTION:** A compound of formula I [A ring is a monocyclic aromatic ring or a bicyclic aromatic ring; B ring is a 6-membered ring type unsaturated hydrocarbon or an unsaturated 6-membered heterocyclic ring containing one N as a hetero atom; C ring is a 5-membered heterocyclic ring containing 1 or 2 nitrogen atoms, wherein A to C rings may have substituent groups; W is a single bond or CH=CH; X is NR<1> or O; Y is C or N; Z is NR or N; R<1> and R<2> are each H or a lower alkyl, except (1) combination of A ring = m-ethylbenzene, W = a single bond, X=NH, B ring = methoxybenzene and C ring: an unsaturated pyrazole and (2) combination of A ring=4-(acetamide) benzene or 4-aminobenzene, W: a single bond, X=NH, B ring = an unsaturated benzene and C ring= an unsaturated pyrazole, e.g. 4-amino-N-(3-chloro-1H-indol-7-yl)benzenesulfonamide of formula II.



Data supplied from the **espacenet** database — Worldwide

特開平7-165708

(43) 公開日 平成7年(1995)6月27日

(51) Int.Cl. ⁵ C 07 D 253/30 A 61 K 31/40 31/415 31/435 31/44	識別記号 ADU	序内整理番号 8217-4C	P I	技術表示箇所
---	-------------	-------------------	-----	--------

審査請求 未請求 請求項の数13 O L (全 35 頁) 最終頁に続く

(31) 出願番号	特願平5-287568	(71) 出願人	000000217 エーザイ株式会社 東京都文京区小石川4丁目6番10号
(32) 出願日	平成6年(1994)8月31日	(72) 発明者	吉野 博 千葉県我孫子市つくし野2-4-7
(31) 優先権主張番号	特願平5-248614	(72) 発明者	大和 肇志 千葉県つくし市東新井34-6、グリーンハ レス中山506号
(32) 優先日	平5(1993)9月10日	(72) 発明者	関内 嗣夫 茨城県つくし市稲荷前9-7、つくし第 二家203号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(72) 発明者	吉松 賢太郎 茨城県土浦市乙戸南2-9-44
			最終頁に続く

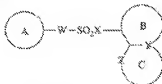
(54) 【発明の名称】 二環式ヘテロ環含有スルホンアミドおよびスルホン酸エステル誘導体

(57) 【要約】

【目的】 優れた抗腫瘍作用を有し低毒性の二環式ヘテロ環含有新環スルホンアミドおよびスルホン酸エステル誘導体とその製造法を提供する。

【構成】 一般式(1)：

【化1】



(1)

【式中】 A環は置換基を有していてもよい単環式または二環式芳香環を、B環は置換基を有していてもよい6員環式芳香族または水素または窒素原子を1個含む不飽和5員ヘテロ環を、C環は置換基を有していてもよい環式酸素原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、Wは単結合または-C(H)=C(H)-を、Xは-N(R)-または硫素原子を、Yは酸素原子または窒素原子を、Zは-N(R)-または硫素原子を、R'およびR''は同一または

異なる水素原子または低級アルキル基を意味する。で表わされるスルホンアミド誘導体およびスルホン酸エステル誘導体またはその薬理学的に許容される塩。

【効果】 低毒性で、優れた抗腫瘍活性を有する。

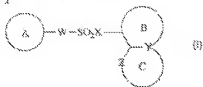
1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(1)：

【化1】



(1)

式中、A環は置換基を有していてもよい。単環式または二環式芳香環を、B環は置換基を有していてもよい。6員環式芳香族環状化合物またはヘテロ原子として酸素原子を1個含む不飽和5員ヘテロ環を、C環は置換基を有していてもよい。置換原子を1または2個含む5員ヘテロ環を、Wは単結合または-C(H)=C(H)-を、Xは-N(R')-または酸素原子を、Yは酸素原子または硫黄原子を、Zは-R(R')-または置換原子を、R'およびR'は同一または異なって酸素原子または低級アルキル基を、意味する。但し、(1) A環が4-メチルベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが-NH-であり、B環がメキシベンゼンであり、かつC環が無置換のイミダゾールである組み合わせ、(2) A環が4-イソプロピルベンゼンまたは4-ギモノベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが-NH-であり、B環が無置換のベンゼンであり、かつC環が無置換のピラゾールである組み合わせ、を除く。で表わされるスルホンアミド誘導体およびスルホン酸エステル誘導体またはそれらの薬理学的に許容される塩。

【請求項2】 Wが単結合である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項3】 Wが単結合であり、XおよびYがいずれも-NH-であり、かつYが酸素原子である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項4】 B環が置換基を有していてもよい、ベンゼンまたはピリジンである請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項5】 C環が置換基を有していてもよいピロロールである請求項1〜4記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項6】 A環が置換基を有していてもよい、ベンゼンまたはピリジンであり、B環が置換基を有していてもよいベンゼンであり、C環が置換基を有していてもよいピロロールであり、Wが単結合であり、かつXおよびYがいずれも-NH-である請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

【請求項7】 下記の群から選ばれる請求項1記載の化合物またはその薬理学的に許容される塩。

(1) 4-ギモノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

(2) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)

- 4-メタンスルホンアミド、ベンゼンスルホンアミド、
 3) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)
 4-ギモノベンゼンスルホンアミド
 4) 6-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド
 5) 3-クロロ-N-(3-シヤノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド
 6) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド
 7) N-(3, 4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド
 8) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニル)ベンゼンスルホンアミド
 9) 4-シアノ-N-(3-シヤノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド
 10) 4-カルバモイル-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド
 11) 6-ギモノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド
 12) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(2-スルファモイルエチル)ベンゼンスルホンアミド
 13) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[2-(メチルスルホニル)エチル]ベンゼンスルホンアミド
 14) 6-ギモノ-N-(3-ギモノ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド
 15) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-イソプロピルアミノ-3-ピリジンスルホンアミド
 16) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-[2-(メチルスルホニル)エチル]ギモノ-3-ピリジンスルホンアミド
 17) 3-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド
 18) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルメタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド
 19) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-[メタンスルホンアミド]メチルベンゼンスルホンアミド
 20) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-ベンチプロピルアミノ-3-ピリジンスルホンアミド
 21) N-(3-ギモノ-1H-インドール-7-イル)-6-メチル-3-ピリジンスルホンアミド
 22) N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

3

25) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(2-メチルスルホンアミド)エチル)ベンゼンスルホンアミド

24) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンスルホンアミド

25) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-チオカルバモイルベンゼンスルホンアミド

26) 5-ブロモ-N—(3-アミノ-1H-インドール-7-イル)-2-ピリジンスルホンアミド

27) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-エチルスルファモイル)ベンゼンスルホンアミド

28) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(エタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

29) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

30) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メチルスルホニルメチル)ベンゼンスルホンアミド

31) N—(3,4-ジクロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(スルファモイルメチル)ベンゼンスルホンアミド

32) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルアセトアミド)ベンゼンスルホンアミド

33) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-ヒドロキシ-3-ピリジンスルホンアミド

34) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(2-(N-メチルメタンスルホンアミド)エチル)ベンゼンスルホンアミド

35) 4-カルバモイルメチル-N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

36) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルメタンスルホンアミド)メチル)ベンゼンスルホンアミド

37) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-ヒドロキシベンゼンスルホンアミド

38) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-スルファモイル-2-ピリジンスルホンアミド

39) 6-アセトアミド-N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-2-ピリジンスルホンアミド

40) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-1-メチル-4-イミダゾールスルホンアミド

41) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-ホルムアミド-3-ピリジンスルホンアミド

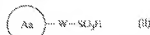
42) N—(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)

4

ル)-5-スルファモイルメチル-2-ピリジンスルホンアミド

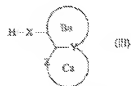
【請求項8】 一般式(II):

【化2】



(式中、Aaは保護されていてもよい請求項1記載のA環を意味し、Wは請求項1記載と同じ意味を示す)で表わされるスルホン酸またはその塩若しくは誘導体と一般式(III):

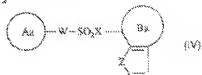
【化3】



(式中、X、YおよびZは請求項1記載と同じ意味を示し、Baは保護されていてもよい請求項1記載のB環を、Caは保護されていてもよい請求項1記載のC環を意味する)で表わされる化合物を反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法;

【請求項9】 一般式(IV):

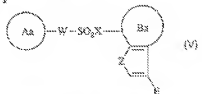
【化4】



(式中、Aa環およびBa環は請求項1記載と同じ意味を示し、W、XおよびZは請求項1記載と同じ意味を示す)で表わされる化合物をハロゲン化剤と反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法;

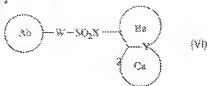
【請求項10】 一般式(V):

【化5】



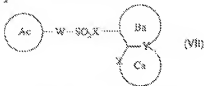
(式中、Aa環およびBa環は請求項1記載と同じ意味を示し、W、XおよびZは請求項1記載と同じ意味を示し、Eは脱水によりアンゴ基へ変換可能な側鎖基を意味する)で表わされる化合物を脱保護剤と反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

【請求項1】 一般式(VI)
【化6】



式中、Aは環状基によりアミノ基を發見可能な置換基を有する、保護されているもよい請求項1記載のA環を意味し、Ba環およびCa環は請求項1記載と同じ意味を、W、X、YおよびZは請求項1記載と同じ意味を示す。で表わされる化合物を還元剤と反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

【請求項12】 一般式(VII)
【化7】



式中、Ac環は置換基を有しまたは置換基中に有する、保護されているもよい請求項1記載のA環を意味し、Ba環およびCa環は請求項1記載と同じ意味を、W、X、YおよびZは請求項1記載と同じ意味を示す。で表わされる化合物を求核剤と反応させ、得られた生成物が保護基を有する場合は所望により該保護基を除去する方法。

【請求項13】 請求項1記載のスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体、あるいはその薬理学的に許容される態を有効成分とする抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】 本発明は新規なスルホンアミドまたはスルホン酸エステル誘導体、その製造法及び該化合物を有効成分とする医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】 癌の化学療法剤として従来用いられているものには、アルキル化剤のサイクロホスファミド、代謝阻害剤のバトリキセート、フルオロウラシル、抗生物質のアドリマイシン、マイタマイシン、ブレオマイシン、植物由来のビンクリスチン、エトポシド、金属錯体のスプラチンなど多くの薬剤があるが、いずれもその抗腫瘍効果は十分であり、新しい抗腫瘍剤の開発が切望されている。

【0003】 また、芳香族スルホンアミド系抗腫瘍性化合物としては、4-アミノベンゼンスルホンアミド誘導体(特開43-3032)、2-スルファニルアミド-キノ

キザリン誘導体(特開昭62-426)、およびN-ヒドロキシニトロ-3-ヒリジニル-ベンゼンスルホンアミド誘導体(特開平5-39250)が報告されている。芳香族スルホン酸エステル系抗腫瘍性化合物についてはまだ報告がない。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、優れた抗腫瘍活性を有し、従来の抗腫瘍性化合物とは基本的骨格が異なる新規スルホンアミド誘導体および新規スルホン酸エステル誘導体の提供を目的とする。さらに該化合物の製造法および該化合物を有効成分とする医薬組成物をも提供することを目的とする。

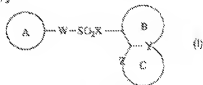
【0005】

【課題を解決するための手段】 本発明者らは、上記課題に鑑み、優れた抗腫瘍性化合物を求めて鋭意研究を行った結果、二環式ヘテロ環を有する新規スルホンアミド誘導体および新規スルホン酸エステル誘導体が優れた抗腫瘍活性を有し、かつ低毒性であることを発見し、本発明を完成した。

【0006】 すなわち、本発明は一般式(1)

【0007】

【化8】



【0008】 式中、A環は置換基を有しているもよい、環形式または二環式芳香環を、B環は置換基を有しているもよい、B環形式不能同位体またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む2価6員ヘテロ環を、C環は置換基を有しているもよい、窒素原子を1または2個含む6員ヘテロ環を、Wは単結合または-C(=O)-を、Xは-N(R')-または酸素原子を、Yは炭素原子または窒素原子を、Zは-N(R')-または酸素原子を、R'およびR''は同一または異なって水素原子または低級アルキル基を意味する。但し、(1)A環が4-メチルベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが-NH-であり、B環がメトキシベンゼンであり、かつC環が無置換のメタゾールである組み合わせ、(2)A環が4-アミノベンゼン/ベンゼンまたは4-アミノベンゼンであり、Wが単結合であり、Xが-NH-であり、B環が無置換のベンゼンであり、かつC環が無置換のベンゾールである組み合わせを除く。で表わされるスルホンアミド誘導体およびスルホン酸エステル誘導体またはそれらの薬理学的に許容される態に関する。

【0009】 上記一般式(1)において、A環の意味する「置換基を有しているもよい、環形式または二環式芳香環」とは、芳香族炭化水素、または窒素原子、酸素原

子および酸素原子のうち少なくとも1個を含む芳香族ヘテロ環であり、当該環上には置換基1〜3個があってもよい。A環に含まれる芳香族環を例示すると、ピロール、ピラゾール、イミダゾール、チオフェン、フラン、チアゾール、オキサゾール、ベンゼン、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジン、ナフタレン、キノリン、イソキノリン、フタラン、ナフチリジン、キノキサリン、キノゾリン、シノゾリン、インドール、イソインドール、インドリジン、インダゾール、ヘンゾフラン、ペンゾチオフェン、ペンズオキサゾール、ペンズイミダゾール、ペンゾピラゾール、ヘンゾチアゾールなどがある。上記芳香族は置換基1〜3個を有していてもよく、置換基が複数個ある場合には、同一または異なるいてもよい。置換基としては、例えば、低級アルキル基または低級シクロアルキル基で置換されていてもよいアミノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、ニトロ基、メルカプト基、シアノ基、低級アルキルチオ基、ハロゲン基、式-a-b（式中、aは単結合、-C(H)₂-、-O-C(H)-、S-C(H)-、-または-N(R')-（C(H)₂-、-を、kは1〜5の整数を、R'は水素原子または低級アルキル基を、hは-C(H)-、-d（式中、dは低級アルキル基で置換されていてもよい）ミノ基、ハロゲン基、水酸基、低級アルキルチオ基、シアノ基または低級アルコキシ基を意味する）で示される基、式-a-c-f（式中、aは単結合と同じ意味を、eは-S(O)-または-S(O)-、-を、fは低級アルキル基または低級アルコキシ基で置換されていてもよい）アミノ基、低級アルキル基、トリフルオロメチル基、-C(H)-、-bまたは-b(R')-（C(H)-、-b（式中、bは前記と同じ意味を示し、R'は水素原子または低級アルキル基を、mは1〜5の整数を意味する）を意味する）で示される基、式-a-g-b（式中、aは前記と同じ意味を示し、gは-C(O)-または-C(S)-を、hは低級アルキル基で置換されていてもよい）ミノ基、水酸基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、-C(H)-、-bまたは-b(R')-（C(H)-、-b（式中、bは前記と同じ意味を示し、R'は水素原子または低級アルキル基を、nは1〜5の整数を意味する）を意味する）で示される基、式-a-N(R')-e-f（式中、aおよびgは前記と同じ意味を示し、R'は水素原子または低級アルキル基を、eは水素原子、低級アルコキシ基または低級アルコキシ基またはf（fは前記と同じ意味を示す）を意味する）で示される基、式-a-N(R')-e-f（式中、a、eおよびfは前記と同じ意味を示し、R'は水素原子または低級アルキル基を意味する）で示される基、または式-C(H)-、-j-j（C(H)-、-b（式中、jは酸素原子または硫黄原子を意味し、bは前記と同じ意味を示し、pおよびqは同一または異なる1〜5の整数を意味する）で示される基と挙げるこ

とができる。

【0010】上記置換基欄において、アミノ基がと置換基で置換されている場合には、これらのアルキル基が結合してまたは置換基を形成していてもよい。また、A環が水酸基またはメルカプト基を有する含酸素ヘテロ環である場合には、これらの基が環開環をともなうことにより、オキシ基またはチオキシ基の形になっていてもよい。B環の意味は「置換基を有していてもよい、6員環式不飽和炭素またはヘテロ原子として寄与する原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環」とは、一部が水酸化されていてもよい、ベンゼンまたはピリジンであるが、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なるいてもよい。C環の意味は「置換基を有していてもよい、5員環式不飽和炭素またはヘテロ原子として寄与する原子を1個含む5員ヘテロ環」とは、一部が水酸化されていてもよい、ピロール、ピラゾール、イミダゾールであり、当該環上に置換基1または2個を有していてもよく、置換基が2個ある場合には同一または異なるいてもよい。置換基としては、例えば、ハロゲン基、シアノ基、低級アルキル基、低級アルコキシ基、水酸基、オキサゾ基、式-C(O)-f（式中、fは水素原子、低級アルキル基、低級アルコキシ基または水酸基を意味する）、低級アルキル基で置換されていてもよい）ミノ基、トリフルオロメチル基などを挙げる。【0011】上記一般式(1)において、R'、RおよびA環、B環、C環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルキル基としては、炭数1〜6の直鎖もしくは分枝状のアルキル基、例えばメチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、n-ペンチル基、sec-ブチル基、tert-ブチル基、n-ヘキシル基（アミル基）、イソヘキシル基、ネオペンチル基、tert-ペンチル基、1-メチルブチル基、2-メチルブチル基、1, 2-ジメチルプロピル基、n-ヘキシル基、1-ヘキシル基、1-メチルペンチル基、2-メチルペンチル基、3-メチルペンチル基、1, 1-ジメチルブチル基、1, 2-ジメチルブチル基、2, 2-ジメチルブチル基、1, 3-ジメチルブチル基、3, 3-ジメチルブチル基、1-エチルブチル基、2-エチルブチル基、1, 1, 2-トリメチルプロピル基、1, 2, 2-トリメチルプロピル基、1-エチル2-メチルプロピル基などを意味する。これらのうち好ましい基としては、メチル基、エチル基、n-プロピル基、イソプロピル基、n-ブチル基、イソブチル基などを挙げる。【0012】A環が有していてもよい置換基の定義中の

低級シクロアルキル基としては、シクロプロピル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基などを挙げる事ができる。A環、B環およびC環が有していてもよい置換基の定義中の低級アルコキシ基とは、メトキシ基、エトキシ基、n-プロポキシ基、イソプロポキシ基、n-ブトキシ基、イソブトキシ基、tert-ブトキシ基など上記の低級アルキル基から誘導される低級アルコキシ基を意味するが、これらのうち最も好ましい基としてはメトキシ基、エトキシ基を挙げる事ができる。また、ハロゲン原子としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子などが

【0013】上記一般式(1)で示されるスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体は酸または塩基と塩を形成する場合もある。本発明は化合物(1)の塩をも包含する。酸との塩としては、たとえば硫酸塩、氯化水素酸塩、硝酸塩等の無機酸塩や酢酸、乳酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸との塩を挙げることができる。また、塩基との塩としては、ナトリウム塩、カリウム塩、カルシウム塩などの無機塩、トリエチルアミン、アルギニン、リジン等の有機塩基との塩を挙げることができる。

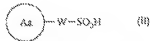
【0014】また、これら化合物の水溶液はもろんこの光学的活性が存在する場合はそれらすべてが含まれることはいうまでもない。また、本発明化合物は強い抗腫瘍活性を示すが、生体内で酸化、還元、加水分解、抱合などの代謝を受けて抗腫瘍活性を示す化合物をも包含する。またさらに、本発明は生体内で酸化、還元、加水分解などの代謝を受けて本発明化合物を生成する化合物をも包含する。

【0015】次に本発明化合物(1)は種々の方法によって製造することができるが、それらのうち代表的な方法を挙げ、以下の通りである。

1-一般式(II):

【0016】

【化9】

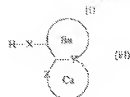


【0017】式中、Aa環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい。単環式または二環式芳香環を意味し、Wは前記と同じ意味を示す；と表わされるスルホン酸またはその反応性誘導体と一般式

【化10】

【0018】

【化11】



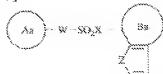
【0019】式中、Ba環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい。6員環式不飽和炭化水素またはヘテロ原子として窒素原子を1個含む不飽和6員ヘテロ環を、Ca環は保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい。置換原子を1または2個含むヘテロ環を意味し、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す；と表わされる化合物を反応させることにより製造することができる。

【0020】スルホン酸(II)の反応性誘導体としては、例えば、ハロゲン化スルホニル、スルホン酸無水物、N-スルホニルイミダゾリドなどのような一般的によく利用される反応性誘導体を挙げることができるが、特に好適な例はハロゲン化スルホニドである。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばヒリジン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ベンゼン、エチルエーテル、ジクロロメタン、ジメチルホルムアミド、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用される。また、本反応においてハロゲン化スルホニドを用いた場合の如く、反応の進行に伴い酸が遊離してくる場合には、適当な制酸剤の存在下に行われるのが望ましいので、ヒリジンのような塩基性溶媒の利用は特に好適である。中性溶媒を使用するときは、炭酸アルカリ、有機第3級アミンなどの塩基性物質を添加してもよい。勿論、使用し得る溶媒はここに挙げたものに限定されるものではない。一般に本反応は窒素で進行すが、必要に応じて圧力または加熱してもよい。反応時間は通常10分〜2時間であるが、原料化合物の性状、反応温度によって任意に選ばれる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0021】2-一般式(IV):

【0022】

【化11】



【0023】式中、Aa環、Ba環、W、XおよびZは前記と同じ意味を示す；と表わされる化合物をハロゲ

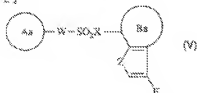
11

多化剤と反応させることにより製造することができる。ハロゲン化剤としては、N-クロロコハク酸イミド、N-クロロコハク酸アミド、1,3-ジクロロ-5,5-ジメチルヒダントイン、N-プロモアセトアミド、酢酸、炭素酸などを例示することができる。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、通常ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素等の塩化アルキル化合物やクロロベンゼン、ジクロロベンゼン等の芳香族塩化物等也可以使用される。ジメチルホルムアミド、ジオキサン、トリジン、アセトニトリル等の水溶性溶媒も使用することができる。反応温度はハロゲン化剤および基質の種類によって異なるが、通常-50℃から100℃の間で行われる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0024】3) 一般式(V)

【0026】

【化12】



【0026】(式中、Aa環、Ba環、W、XおよびZは前記と同じ意味を示し、Eは脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基を意味する)で表わされる化合物を脱水剤と反応させることにより製造することかできる。脱水によりシアノ基へ変換可能な置換基としては、例えば「ヒドロキシメチル」メチル基、カルボキシ基などを挙げる事ができる。また、原料のアルデヒドまたはカルボニル機からまずオキシムまたは酸アミドを合成し、これを単離することなく脱水剤と反応させることも可能である。脱水剤としてはニトリルの化合物に一般に用いられる方法、例えば無水酢酸、塩化アセニル、オキソ塩化リン、二酸化セレン、1,3-ジクロロベンゼンカルボジイミドなどを挙げる事ができる。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えばトリジン、エチルエーテル、ベンゼン、ジメチルホルムアミド、四塩化炭素、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、あるいはこれらから選ばれた2種以上の混合溶媒などが利用される。反応温度は取水剤および基質の種類によって異なるが、通常-50℃から150℃の間で行われる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水

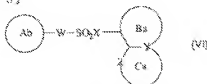
12

酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0027】4) 一般式(VI)

【0028】

【化13】

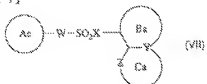


【0029】(式中、Aa環は、還元によりアミノ基へ変換可能な置換基を有し、他に保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、Ba環、Ca環、W、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を還元剤と反応させることにより製造することかできる。還元によりアミノ基へ変換可能な置換基としてはニトロ基、ニトロソ基、ヒドロキシアミノ基、アゾ基などがある。還元は、一般に用いられるニトロ基の還元法を使用することができるが、好ましい例としてはパラジウム-炭素、炭化白金等を触媒とした接触還元や亜鉛、鉄またはスズと酸による還元等が挙げることができる。接触還元は通常メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中、室温または加熱下で行うことができる。得られた生成物において、水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0030】5) 一般式(VII)

【0031】

【化14】

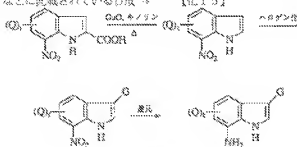


【0032】(式中、Aa環は、脱保護を望上または置換基中に有し、他に保護されたまたは保護されていない置換基を有していてもよい、単環式または二環式芳香環を意味し、Ba環、Ca環、W、X、YおよびZは前記と同じ意味を示す)で表わされる化合物を置換剤と反応させることにより製造することかできる。脱保護としては、例えばハロゲン基、メタンスルホニルオキシ基、p-トールエンスルホニルオキシ基などを挙げることができる。求核剤としては、例えばアミン類、アルコール類、チオール類などを挙げる事ができる。アルコール類、

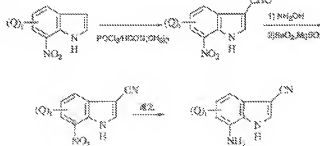
12

チオール類などの場合にはアルカリ金属などの塩の形で反応させてよい。反応に使用する溶媒は特に限定されないが、原料物質を溶解し、かつこれらと容易に反応しないものが望ましく、例えば、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、水などが利用される。反応温度は材質の種類によって異なるが、通常-50℃から150℃の間で行われる。得られた生成物において、アミノ基または水酸基が保護されている場合には、所望により酸処理、アルカリ処理、接触還元など通常の脱保護法を行うことにより、遊離の水酸基またはアミノ基を有するスルホンアミド誘導体またはスルホン酸エステル誘導体(1)を得ることが可能である。

【0033】次に本発明に用いられる原料化合物(II)およびその反応性誘導体ならびに(III)を製造する方法について説明する。原料化合物(II)およびその反応性誘導体には公知化合物および新規化合物が含まれる。新規化合物の場合、既に報告されている公知化合物の合成法を応用することにより、または、それらを組み合わせることであり製造することが可能である。例えば、新規スルホニルクロリドは Chem. Ber., 90, 841 (1957), J. Med. Chem., 8, 307 (1965), J. Chem. Soc. (c), 1, 268, 1265, Chem. Lett., 1232, 1482, J. Am. Chem. Soc., 83, 1837 (1961), J. Med. Chem., 23, 1376 (1980), J. Am. Chem. Soc., 70, 375 (1948), J. Am. Chem. Soc., 78, 2071 (1956) などに記載されている合成法



【0037】式中、Qは同一または異なった置換基を意味し、Gはロソゲン基を意味し、GはO-Hの基である。



【0039】式中、QおよびGは前記と同く意味を示す。

反応式3

(9)

14

※法を適用した方法により製造することができる。原料化合物(II)には公知化合物および新規化合物が含まれる。原料化合物(II)においてH-Xがアミノ基(H-N)を意味する場合には、当該ニトロ化合物を、明かに利用されるニトロ基の還元まで還元することによりH-N体(III)を得ることからできる。還元法的好ましい例としてはパラジウム-炭素を触媒とした接触還元や亜鉛-炭素による還元などがある。接触還元は通常メタノール、テトラヒドロフラン、ジメチルホルムアミドなどの有機溶媒中常圧または加圧下で行うことができる。原料化合物(II)において、H-Xが水酸基(H-O)を意味する場合には、上記アミノ体をジアリ化した後加水分解することによりH-O体(III)を得ることができる。

【0034】原料化合物が新規化合物の場合、既に報告されている公知化合物の合成法を応用することによりまたはそれらを組み合わせることであり製造することが可能である。新規化合物は Cam. J. Chem., 22, 1235 (1944), Chem. Abstr., 39, 8855f (1963), Tetrahedron Lett., 20, 2129 (1969) などに記載された方法を用いて、例えば、次に示す経路で製造することが可能である。

【0035】反応式1

【0036】

【化15】

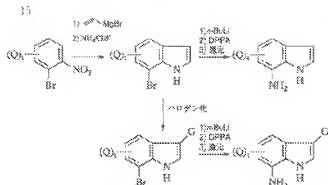
※反応式2

【0038】

【化16】

【0040】

【化17】

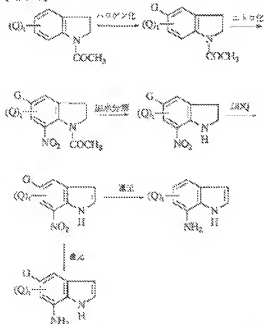


【0041】式中、Q₁、Gおよび1は前記と同じ意味を示し、DPPAはジフェニルホスホリルアジドを意味する。

反応式4

【0042】

【化18】



【0043】式中、Q₁、Gおよび1は前記と同じ意味を示し、DDQは2,3-ジオクロロ-5,6-ベンジノール-1,4-エピンオキソノを意味する。

【0044】本発明化合物を医薬品として使用する場合は、経口もしくは非経口的に投与される。投与量は、症状の程度、患者の年齢、性別、体重、感受性、投与方法、投与時間、投与回数、医薬品剤の性質、剤形、輔剤、有効成分の純度等によって異なる特に限定されないが、通常成人1日あたり10～600mg、好ましくは約50～400mg、さらに好ましくは100～300mgあたりこれを適量（日1～3回に分けて投与する）。

【0045】経口用剤製剤を調製する場合は、主薬に賦形剤を必要に応じて結合剤、充填剤、消泡剤、着

色剤、矯味矯臭剤などを加えた後、常法により錠剤、緩衝錠剤、顆粒剤、細粒剤、散剤、カプセル剤等とする。賦形剤としては、例えば乳糖、コーンスターチ、白糖、ぶどう糖、ソルビット、結晶セルロース、二酸化ケイ素などが、結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、メチルセルロース、メチルセルロース、アラビガム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース等が、消泡剤としては、例えばステアリル酸マグネシウム、タルク、シリカ等が、着色剤としては顔料品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ油、芳香酸、ハッカ油、薄荷、桂皮末等が用いられる。これらの錠剤、顆粒剤には糖衣、セラチン衣、その他必要により適宜コーティングすることは勿論差し支えない。注射剤を調製する場合には、必要により主薬にpH調整剤、緩衝剤、無菌化剤、溶解補助剤、安定化剤、等化化剤、保存剤などを添加し、常法により静脈、皮内、筋肉内注射剤とする。その際必要により、常法により凍結乾燥物とすることもある。懸濁化剤としては、例えばメチルセルロース、ポリソルベート80、ヒドロキシエチルセルロース、アラビガム、トラガント末、カルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレートなどを挙げることができる。

【0046】溶解補助剤としては、例えばポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリソルベート80、ニコチン酸アミド、ポリオキシエチレンソルビタンモノラウレート、マクロゴール、ヒマン価脂肪酸エチルエステルなどを挙げることができる。また安定化剤としては、例えば呼吸器ナトリウム、メタ硫酸ナトリウム等を、保存剤としては、例えばパラオキ安息香酸メチル、パラオキシ安息香酸エチル、ソルビン酸、フェノール、クレゾール、プロクロクソールなどを挙げることができる。

【0047】

【発明の効果】次に本発明化合物の効果を示すため実験例を示す。実験例の対照化合物として、公知の「環状ペプチド環含有スルホンアミドである2-スルホアミドミド-5-クロロキネン（表1）」（特開昭62-426）を使用した。

【0048】実験例1 実験例1 実験例1 実験例1

胎) に対する in vitro 抗腫瘍試験

10%牛胎児血清、ペニンシリン・100単位/ml、ストレプトマイシン・100μg/ml、メルカプトエタノール・ 5×10^{-4} M) およびビルビン酸ナトリウム・1.14mM) を含むRPMI1640培地(三井純薬)に静置させたcolon38細胞を96穴平底マイクロプレートの各穴に 2.5×10^3 個/0.1mlずつ播種し、5%炭酸ガス含有の培養器中37℃で1日培養した。

【0049】本発明化合物をジメチルスルホキシドにて200μlの濃度で溶解し、10%牛胎児血清・RPMI1640培養液で200μg/mlの濃度まで希釈した。これを最高濃度として10%牛胎児血清・RPMI1640培養液にて3倍系列希釈を行った。これを先に述べたcolon38細胞の培養プレートに各穴に0.1mlずつ加え、5%炭酸ガス含有培養器中37℃で3日間培養した。

【0050】培養後、MTT(3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジフェニルテトラゾリ

ウムプロミド) 溶液(3.3mg/ml)を0.05mlずつ各穴に加え、さらに2時間培養した。各穴から上清を吸引除去後、生成したホルマゼンをジメチルスルホキシド0.1mlで溶解し、マイクロプレートリーダーで540nmにおける吸光度を測定し、生細胞数の指標とした。以下の式より抑制率を算出し、50%抑制する濃度(IC₅₀)を求めた。

【0051】

【数1】

$$\text{抑制率}(\%) = \frac{C-T}{C} \times 100$$

【0052】T: 被検化合物を添加した穴の吸光度

C: 被検化合物を添加しなかった穴の吸光度

得られたIC₅₀値を表1〜1および表1〜2に示す。

【0053】

【表1】

表 1-1: colon 38 細胞に対する in vitro 抗腫瘍試験

化合物 (薬例番号)	IC ₅₀ (μg/ml)	化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ (μg/ml)
2	0.54	36	0.11
3	0.23	37	0.19
4	0.26	38	0.57
6	0.17	40	0.27
7	0.22	41	0.57
8	0.09	42	0.25
10	0.13	43	0.47
13	0.63	45	0.44
14	0.23	46	0.47
15	0.35	47	0.22
17	0.13	48	0.23
18	0.11	49	0.32
19	0.10	50	0.22
21	0.12	51	0.09
22	0.69	52	0.14
23	0.13	53	0.12
24	0.09	54	0.51
26	0.17	55	0.59
27	0.10	56	0.30
28	0.12	57	0.66
29	0.19	59	0.54
32	0.17	60	0.08
33	0.10	61	0.24
34	0.14	62	0.18
35	0.14	63	0.12

【表2】

表 1-2: colon 38 細胞に対する in vitro 抗癌剤試験

化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ (μg/ml)	化合物 (実施例番号)	IC ₅₀ (μg/ml)
64	0.23	74	0.36
65	0.26	75	0.28
67	0.87	77	0.17
68	0.57	78	0.26
69	0.47	79	0.09
70	0.42	80	0.19
71	0.23	81	0.23
72	0.15	83	0.27
73	0.11	CQS	2.0

【0054】実験例2 colon38 (マウス結腸癌) に対する in vitro 抗癌剤試験

BD-1 マウス (7週齢、雄) の体腔皮下に約75mgのcolon38を移植した。本実験の化合物を、3.5%ジメチルスルホキシドと0.5%ツイーン80を含む生理食塩水に懸濁し、移植した翌日より1日1回所定量を8日間腹腔内投与した。対照群には、3.5%ジメチルスルホキシドと0.5%ツイーン80を含む生理食塩水を腹腔内投与した。対照群は一群10匹、薬物投与群は一群6匹で実験を行った。移植後21日目に腫瘍を摘出し、腫瘍重量を測定した。対照群に対する薬物投与群の腫瘍増殖抑制率を下記式より求

表2: colon 38 に対する in vivo 抗癌剤試験

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg/d)	増殖抑制率 (%)	判定日 (21日目) における生存率
3	50	94	100
10	50	94	100
17	50	94	100
29	50	97	100
42	50	98	100
CQS	200	53	100

【0058】実験例3 HCT116 (ヒト結腸癌) に対する in vitro 抗癌剤試験

ヌードマウス (BALB/c-nu/nu、7~8週齢、雄) の体腔皮下に5~8x10⁵個のHCT116を移植した。移植後約10mmの腫瘍体積になる約7日後より本実験化合物を、3.5%ジメチルスルホキシドと0.5%ツイーン80を含む生理食塩水に懸濁し、1日1回所定量を4日間腹腔内投与した。対照群には、3.5%ジメチルスルホキシドと0.5%ツイーン80を含む生理食塩水を腹腔内投与した。対照群は一群10匹、薬物投与群は一群5匹で実験を行った。投与開始後21日目に腫瘍を摘出し、腫瘍重量を測定した。対照群に対する薬物投与群の

増殖抑制率を下記式より求めた。

【0055】

【数2】

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \frac{C-T}{C} \times 100$$

【0056】T: 被検化合物投与群の平均腫瘍重量

C: 対照群の平均腫瘍重量

実験結果を表2に示す。

【0057】

【表3】

腫瘍増殖抑制率を下記式より求めた。

【0059】

【数3】

$$\text{増殖抑制率 (\%)} = \frac{C-T}{C} \times 100$$

【0060】T: 被検化合物投与群の平均腫瘍重量

C: 対照群の平均腫瘍重量

実験結果を表3に示す。

【0061】

【表4】

21

表3: HCT116 に対する *in vivo* 抗腫瘍試験

化合物 (実施例番号)	投与量 (mg/kg/日)	増殖抑制率 (%)	判定日 (21日目) における生存率
4	100	97	100
19	50	88	100
21	100	95	100
23	100	87	100
28	100	77	100
29	100	80	100
33	50	74	100
37	100	93	100
46	50	84	100
53	50	86	100
72	100	87	100
73	50	78	100
CQS	200	33	100

【0062】上記実験例から明らかなように本発明化合物は優れた抗腫瘍作用を有し、抗腫瘍剤として有用である。

【0063】

【実施例】次に、本発明化合物の原料化合物の製造を示す製造例および発明化合物の代表例化合物について実施例を挙げるが、本発明がこれらのみに限定されるものではない。

製造例1

7-アミノ-1H-インドール

【0064】

【化19】



【0065】2-アプロモントロバベンズ(2.6g (25ミリモル))のチトラヒドロフラン溶液(250ml)に窒素雰囲気下、40℃でピニルマグネシウムプロミド 1.0Mチトラヒドロフラン溶液 100ml (160ミリモル)を加え、そのまま4時間攪拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液 500mlに注ぎ、エチルエーテルで抽出した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、製造化合物2.6gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 6.56(dH, dd, J=2.9, 1.8Hz), 6.59(dH, t, J=7.2Hz), 7.33(dH, d, J=7.8Hz), 7.40(dH, t, J=2.6Hz), 7.56(dH, d, J=7.8Hz), 11.16-11.18(dH, br s)

【0066】製造例2

7-アミノ-1H-インドール

【0067】

【化20】



20

製造例1の化合物2.70g (13.8ミリモル)のチトラヒドロフラン溶液(50ml)に窒素雰囲気下、70℃でα-ブチルリチウム 2.5Mヘキサン溶液16.5ml (41.3ミリモル)を滴下し、70℃で15分間、ついで20℃、10℃で30分間攪拌した。70℃に再び加熱後、ジフェニルホスホリルアジド 3.9g (18.3ミリモル)を滴下し、70℃で1時間、ついで40℃で1時間攪拌した。ナトリウム・ビス(2-メトキシエトキシ)アルミニウム・ハイドライド 3.4Mトルエン溶液22.5ml (75.8ミリモル)を、40℃で加えた後、30℃、20℃で30分間、ついで室温で30分間攪拌した。pH 7.0リン酸緩衝液を加え、不溶物を濾取り、濾液をエチルエーテルで抽出した。有機層を飽和食塩水、飽和食塩水で順次洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、製造化合物1.29gを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , δ (ppm)): 5.01(dH, br s), 6.25-6.33(dH, s), 6.76(dH, dd, J=7.9, 7.3Hz), 6.78(dH, dd, J=7.9, 6.7Hz), 7.23(dH, t, J=2.7Hz), 10.48-10.72(dH, br s)

40

【0068】製造例1および2と同様にして、2-アプロモントロバベンズ誘導体から以下の原料化合物を合成した。

7-アミノ-4-メトキシ-1H-インドール

7-アミノ-4-ブトキシ-1H-インドール

【0069】製造例3

7-アミノ-3-クロロ-4-メチル-1H-インドール

【0070】

【化21】

50



【0071】2-ブロモ-5-メチルニトロベンゼンから製造例1と同様に合成した7-プロモ-1-メチル-1H-インドル 5.8g (23.6ミリモル) のアセトニトリ溶液 (250ml) にN-クロロロハク酸イミド 4.0g (23.6ミリモル) を加え室温で一晩攪拌した。10

N-水酸化ナトリウム水溶液(50ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水洗、硫酸マグネシウムで乾燥、減圧後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 6.7g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 2.74(3H, s), 6.75-7.26(5H, m), 8.23(1H, br s)

【0072】製造例4
7-アミノ-2-クロロ-4-メチル-1H-インドル

を

【0073】

【化22】



【0074】製造例3の化合物6.37g (26.1ミリモル) から製造例2と同様に合成した表題化合物 2.6g を得た。

¹H-NMR(CDCl₃) δ(ppm): 2.70(3H, s), 6.35-7.14(5H, m), 8.15(1H, br s)

【0075】製造例5

4-スルファモイルベンゼンスルホニルクロリド

【0076】

【化23】



【0077】4-アミノベンゼンスルホンアミド 6.4g (37.2ミリモル) を水32.5mlと濃塩酸 6.3mlの混液に加え攪拌した。これに塩化亜ナトリウム2.56g (37.1ミリモル) の飽和水溶液を0℃以下で滴下した。反応液を二

酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化イオウを酢酸30mlに飽和させ、塩化第二銅・2水和物1.5gを加えた液) に氷冷攪拌下加えた。室温で40分攪拌後反応液を氷水中に注ぎ、食塩を飽和させた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物 3.5g を得た。

【0078】製造例6

1-スルファモイル-4-メチル-ベンゼンスルホニルクロリド

【0079】

【化24】



【0080】4-ニトロフェニルメタンスルホンアミド 5.4g (23.1ミリモル) を60%酢酸に懸濁し、パナジウム-炭素存在下室温常圧で水蒸気添加した。酸媒を過量濃縮乾固し、4-アミノフェニルメタンスルホンアミド 4.4g を得た。これを水60mlと濃塩酸 4.1mlの混液に加え、攪拌した。0℃以下で塩化亜ナトリウム1.65g (23.6ミリモル) の飽和水溶液を滴下した。反応液を二酸化イオウ飽和酢酸液 (二酸化イオウを酢酸30mlに飽和させ、塩化第二銅・2水和物0.97gを加えた液) に氷冷攪拌下加えた。室温で40分攪拌後反応液を氷水中に注ぎ、食塩を飽和させた。酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮乾固し、表題化合物1.7g を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.29(2H, s), 7.32(2H, d, J=8.4Hz), 7.33(2H, d, J=6.4Hz)

【0081】製造例5または6と同様にして以下の化合物を合成した。

4- (N-メチルスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- (N-エチルスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- (N-メトキシスルファモイル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- [(メタンスルホンアミド) メチル] ベンゼンスルホニルクロリド

4- (N-メチルメタンスルホンアミド) ベンゼンスルホニルクロリド

4- (1-ピロリジニルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- (1-ピロリジニルカルボニル) ベンゼンスルホニルクロリド

3-シアノベンゼンスルホニルクロリド

4- (メチルスルホニル) ベンゼンスルホニルクロリド

4- [(N-メチルメタンスルホンアミド) メチル] ベンゼンスルホニルクロリド

【0082】製造例7

3-ニトロ-7-ニトロ-1H-インドル

【0083】

【化25】



【0084】3-ホルミル-7-ニトロ-1H-インドル 10.45g (53.4ミリモル) をジメチルホルムアミド 160mlに溶解し、ピトロキシルアミン塩酸塩3.95g (53

25

6.0ミリモル)とトリリン 4.5g (15.0ミリモル)を加えた。70-80℃で2時間加熱攪拌後、二酸化セレン 6.3g (16.8ミリモル)と硫酸マグネシウム約5gを加えた。70-80℃でさらに2.5時間加熱後、不溶物を濾去し、濃縮した。水を加えて析出した結晶を濾取し、水、エタノールで順次洗浄した。結晶をテトラヒドロフランとアセトンの混液中溶解し、不溶物を濾去した。濃縮後、酢酸エチルを加え結晶を濾取し、表題化合物8.6gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 7.48(tH, 1, J=8.1Hz), 8.17(tH, d, J=8.1Hz), 8.47(tH, s), 12.70-13.00(tH, br)

【0085】製造例8

7-アミノ-3-シアノ-1H-インドール

【0086】

【化26】



【0087】製造例7の化合物2.80g (15.0ミリモル)をメタノール (10ml)に溶解し、パラジウム-炭素存在下常圧条件下で水素添加した。触媒を濾別後、濃縮乾固し、表題化合物2.31gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.52, 5.74(2H, s), 6.47(tH, d, J=7.5Hz), 6.81(tH, d, J=7.0Hz), 6.94(tH, dd, J=7.9, 7.5Hz), 7.13(tH, s), 11.55-11.90(tH, br).

【0088】製造例9

7-アミノ-3, 4-ジクロロ-1H-インドール

【0089】

【化27】



【0090】2-プロモ-5-クロロニトロベンゼンから製造例1と同様にして得られた7-プロモ-4-クロロ-1H-インドールを製造例3と同様にしてまず窒素化し、ついで製造例2と同様にしてプロモ基をアミノ基へ変換することにより表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.26(2H, s), 6.29(tH, d, J=8.1Hz), 6.74(tH, d, J=8.1Hz), 7.45-7.51(tH, m), 11.08-11.27(tH, br)

【0091】同様にして、7-アミノ-4-クロロ-2-プロモニトロベンゼンから製造例1と同様にして得られた7-アミノ-3-クロロ-1H-インドールを合成した。

【0092】製造例10

26

7-アミノ-3-クロロ-1H-インドール

【0093】

【化28】



【0094】7-ニトロ-1H-インドール 1.07g (5.64ミリモル)をアセトニトリル (30ml)に溶解し、3-クロロニトロベンゼン 9.20g (56.8ミリモル)を加えた。室温で30時間攪拌後、飽和重曹水を加え、沈澱を濾取、水洗し、3-クロロ-7-ニトロ-1H-インドール1.2gを得た。この得た9.83mg (4.39ミリモル)をエタノール (10ml)に懸濁し、塩化第一スズ・2水合物4.9g (21.9ミリモル)と濃硫酸100μlを加えた。30分間加熱攪拌後、飽和重曹水を加え、不溶物を濾去した。酢酸エチルを加えて抽出後、酢酸マグネシウムで乾燥、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物4.04mgを得た。表題化合物は3-クロロ-7-ニトロ-1H-インドールを白金-炭素触媒存在下常圧

20 常圧で水素添加しても得られた。

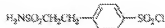
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.14(2H, s), 6.46(tH, d, J=7.5, 1.0Hz), 6.69(tH, dd, J=7.9, 0.73Hz), 6.81(tH, dd, J=7.9, 7.5Hz), 7.36(tH, d, J=7.7Hz), 10.85(tH, br s)

【0095】製造例11

4-〔2-メタンスルホニルエチル〕ベンゼンスルホニルクロリド

30 【0096】

【化29】



【0097】クロロスルホン酸 2.4g (30.5ミリモル)に、氷冷下2-フェニルエタンスルホンアミド 1.3g (7.3ミリモル)を20分かけて加え、室温でさらに90分攪拌した。反応混合液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、飽和重曹水、飽和塩酸水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、表題化合物 1.6gを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.97, 3.02(2H, m), 3.21, 3.26(2H, m), 7.21(2H, d, J=8.4Hz), 7.51(2H, d, J=8.4Hz)

【0098】同様にして以下の原料化合物を合成した。4-〔2-〔メタンスルホニル〕エチル〕ベンゼンスルホニルクロリド

4-〔2-〔N-メチルメタンスルホンアミド〕エチル〕ベンゼンスルホニルクロリド

4-〔2-〔メタンスルホンアミド〕エチル〕ベンゼン

30

Z1

4-アセチルアセチルアミド)-ベンゼンスルホンクロ
ロリド

【0109】製造例12

5-プロモ-7-ニトロ-1H-インドール

【0109】

【化30】



【0109】1-アセチル-5-プロモ-7-ニトロイン
ドリン5.05g (17.7ミリモル)をエタノール6mlと0
N硝酸塩の溶液に加え、3時間加熱還流した。残液ナ
トリウムを加えて中圧後、酢酸エチルで抽出し、水洗。
硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーで精製し、5-プロモ-7-ニト
ロインドリン4.13gを得た。この化合物 30mg (1.24ミ
リモル)をトルエン10mlに加え、次に2, 5-ジクロロ
-5, 6-ベンゾアノール、4-ベンゾキノリン 500mg (2.
55ミリモル)を加えた。攪拌しながら3.5時間加熱還流
後、不溶物を濾去し、濃縮した。残液をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 252mgを得
た。

【0109】製造例13

5-プロモ-2-ホルミル-7-ニトロ-1H-イン
ドール

【0109】

【化31】



【0109】ジメチルホルムアミド 1.0g (14.1ミ
リ)に窒素雰囲気下で4-アセチルアセチルアミド 2.0g (1.4
ミリモル)を加え、30分間攪拌した。製造例12の化合
物 240mg (1.0ミリモル)を0℃で加え、0℃で20分
間、ついで100℃で30分間攪拌した。反応混合物を水冷
食水に注ぎ、1N水酸化ナトリウム水溶液を加えpH7
-8に保ちながら30分間攪拌した。生じた沈液を濾取、
水洗後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製
し、表題化合物 233mgを得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 8.31(t, d, J=1.8Hz), 8.
55(t, s), 8.55(t, d, J=1.8Hz), 10.05(t, s), 12.8
5(t, br, s)

【0109】製造例14

7-アミノ-5-プロモ-3-シアノ-1H-イン
ドール

2

Z2

【0109】

【化32】



【0109】製造例13の化合物から製造例7と同様に
して得られた5-プロモ-3-シアノ-7-ニトロ-1
H-インドール 214mg (0.8ミリモル)をメタノール10
mlとテトラヒドロフラン10mlの溶液に溶解した。炭化白
金の存在下、3.0g/cm²で水素添加後、加熱を減去、
濃縮乾燥し、表題化合物 180mgを得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 5.68-5.71(m, s), 6.60(f)
H, d, J=2.0Hz), 6.91(t, d, J=2.0Hz), 8.15(t, s)

【0109】製造例15

3-アセチル-7-アミノ-1H-インドール

【0109】

【化33】



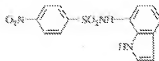
【0109】窒素雰囲気下、7-ニトロ-1H-イン
ドール 1.2g (7.5ミリモル)のジクロロメタン溶液(50ml)
に0℃でジメチルアルミニウムクロリド 1.0Mヘキサン
溶液1ml (11ミリモル)を加えた。ついで、0℃でアセ
チルアセチル 2.1ml (25.5ミリモル)を加え、室温で4時
間攪拌した。反応系に飽和塩化アンモニウム水を加え、
生じた沈物を濾取した。この沈物を熱エタノールで十分
に洗浄し、洗液を濾液と合わせ、濃縮した。残液に水を加
え、酢酸エチルで抽出、濾液を塩水で洗浄、硫酸マグ
ネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、残液をシリカ
ゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、3-アセチル
-7-アミノ-1H-インドールを得た。これをメタノ
ール 100mlに溶解し、パラジウム-炭素存在下、常圧
で水素添加した。触媒を濾去後濃縮乾燥し、表題化合
物 710mgを得た。

【0109】製造例16

N-(1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベン
ゼンスルホンアミド

【0109】

【化34】



3

25

【0113】製造例2の化合物1.50g (11.3ミリモル)をピリジン40mlに溶解し、窒素環境下4-ニトロベンゼンスルホニルクロリド2.57g (11.6ミリモル)を加えた。室温で一晩攪拌後、溶液を減圧留去し、残渣に酢酸エチルと0.2N塩酸を加えた。有機層を分液、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、炭素化合物3.50gを得た。

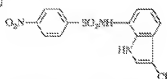
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.62(1H, dd, J=8.2, 2.0Hz), 6.69(1H, d, J=7.6Hz), 6.83(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.31(1H, dd, J=9.2, 2.8Hz), 7.39(1H, d, J=8.0Hz), 7.94-8.02(2H, m), 8.30-8.38(2H, m), 10.23(1H, s), 10.74-10.87(1H, m)。

【0114】実施例2

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0115】

【化35】



【0116】実施例1の化合物8.95g (28.3ミリモル)をクロロホルム 280mlとジメチルホルムアミド7mlの混合溶媒に溶解し、窒素雰囲気下攪拌しながらN-クロロホウ酸イミド4.10g (31.2ミリモル)を加えた。室温で1.5時間攪拌後、水20mlを加え溶液が約80mlになるまで濃縮した。酢酸エチルと0.2N塩酸を加えて有機層を分液し、飽和重曹水、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、炭素化合物7.98gを得た。

融点: 130.4-130.5°C (クロロホルムから再結晶)。

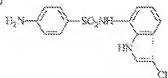
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.72(1H, d, J=7.6Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.47-7.55(1H, s), 7.92-8.02(2H, s), 8.30-8.41(2H, s), 10.33(1H, s), 11.07-11.22(1H, m)。

【0117】実施例3

4-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0118】

【化36】



【0119】実施例2の化合物1.90g (22.7ミリモル)をメタノール 220mlに溶解し、攪拌しながら加熱回流し、

た。これに10分間隔で炭酸水素ナトリウム4.40gを加え、さらに10分間回流した。冷却後、大過剰の重曹を加えて中和し、不溶物を濾取した。濾液を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、2N硝酸ナトリウムを分液、飽和食塩水で順次洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶液を減圧留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、炭素化合物7.21gを得た。

融点: 174.5-176°C (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)。

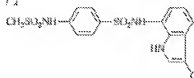
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 5.97(2H, br s), 6.49(2H, d, J=8.8Hz), 6.88(1H, d, J=7.6Hz), 6.95(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.19(1H, d, J=8.0Hz), 7.36(2H, d, J=8.8Hz), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 9.56(1H, s), 10.86-10.98(1H, m)。

【0120】実施例4

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(メタンスルホンアミド)ベンゼンスルホンアミド

【0121】

【化37】



【0122】実施例3の化合物99mg (0.21ミリモル)をピリジン1mlに溶解し、メタンスルホニルクロリド15μl (0.19ミリモル)を加えた。室温で一晩攪拌後、重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を酢酸エチル、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、炭素化合物78mgを得た。

融点: 213.5-214°C (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)。

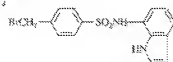
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.09(3H, s), 6.25(1H, d, J=7.5Hz), 6.96(1H, dd, J=7.8, 7.7Hz), 7.34(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(1H, d, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=7.6Hz), 7.58(2H, d, J=8.8Hz), 6.92(1H, br s), 10.38(1H, br s), 10.95(1H, br s)。

【0123】実施例5

4-ブロモメチル-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0124】

【化38】



【0125】4-ブロモメチルベンゼンスルホニルクロリドを製造例2の化合物を等モルのピリジン存在下で

ラヒドロフラン中塩酸にて反応させ、実施例1と同様に処理して表題化合物を得た。

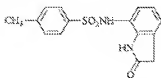
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.70(2H, s), 6.40(1H, d, J=7.1, 1.1Hz), 6.71(1H, dd, J=7.4, 3.2, 0.3Hz), 6.81(1H, dd, J=8.1, 7.4, 0.32Hz), 7.29-7.32(2H, m), 7.57(2H, d, J=8.2Hz), 7.73(2H, d, J=8.4Hz), 9.60(1H, br s), 10.75(1H, br s)

【0126】実施例6

N-(3-クロロ-1H-インドール-2H-インドール-2-オン-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

【0127】

【化39】



【0138】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

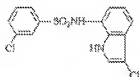
融点: 216 °C (付近から徐々に分解し始め、267-269 °Cで急激に分解 (ジメキサンから再結晶))

【0139】実施例7

2-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0140】

【化40】



【0141】実施例1と同様にして合成した3-クロロ-N-(1H-インドール-7-イル)-ベンゼンスルホンアミド(2.48g、7.11ミリモル)を実施例2と同様にして塩基化し、表題化合物1.86gを得た。

融点: 180-181 °C (ジクロロメタン-ジエチルエーテルから再結晶)

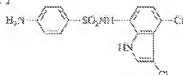
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.73(1H, d, J=7.6Hz), 6.97(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.45-7.51(1H, m), 7.51-7.76(4H, m), 10.09(1H, s), 11.02-11.18(1H, m)

【0142】実施例8

3-アミノ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-ベンゼンスルホンアミド

【0143】

【化41】



【0134】実施例1と同様にして合成したN-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド(2.43g、6.29ミリモル)から実施例3と同様にして表題化合物2.03gを得た。

融点: 205-206.5 °C (分解) (エタノール-ヘキサンから再結晶)

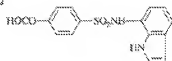
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.60(2H, s), 6.50(2H, d, J=8.4Hz), 6.77(1H, d, J=8.0Hz), 6.94(1H, d, J=8.0Hz), 7.35(2H, d, J=8.4Hz), 7.51-7.58(1H, m), 6.57(1H, s), 11.20-11.38(1H, m)

【0135】実施例3

4-[N-(1H-インドール-7-イル)スルファモイル]安息香酸

【0136】

【化42】



【0137】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

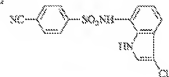
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.40(1H, dd, J=2.9, 1.9Hz), 6.67(1H, d, J=7.5Hz), 6.82(1H, dd, J=7.9, 2.7Hz), 7.31(1H, dd, J=2.9, 2.7Hz), 7.35(1H, d, J=7.0Hz), 7.81-7.88(2H, m), 7.99-8.07(2H, m), 10.67(1H, s), 10.73-10.83(1H, m), 11.30-11.58(1H, br)

【0138】実施例10

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-シアノベンゼンスルホンアミド

【0139】

【化43】



【0140】実施例1と同様にして合成した4-シアノ-N-(1H-インドール-7-イル)-ベンゼンスルホンアミド(10mg)から実施例2と同様にして表題化合物76mgを得た。

融点: 210-211 °C (酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)

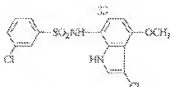
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.71(1H, dd, J=7.6, 0.8Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.48(1H, dd, J=2.4, 0.8Hz), 7.82-7.92(2H, m), 7.97-8.06(2H, m), 10.25(1H, s), 11.04-11.15(1H, m)

【0141】実施例11

3-クロロ-N-(3-クロロ-4-メトキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0142】

【化44】



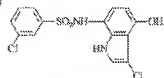
【0143】実施例1と同様にして合成したN-(4-クロロ-1H-インドール-7-イル)-ベンゼンスルホンアミド 100mgから実施例2と同様にして表題化合物52mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.76(tH, s), 6.37(tH, d, 10 J 8.4Hz), 6.45(tH, d, 1.8, 4Hz), 7.24 7.31(tH, m), 7.48 7.77(tH, m), 9.76(tH, s), 11.06-11.17(tH, m)

【0144】実施例12
N-(4-クロロ-1H-インドール-4-ヒドロキシ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0145】

【化45】



【0146】実施例1と同様にして合成したN-(4-ヒドロキシ-1H-インドール-7-イル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド 220mg (0.47ミリモル) を40%フッ化水素水溶液-アセトニトリル (1:10) 混液 (2ml) に加えた。室温で一晩攪拌後、水を加えて酢酸エチルで抽出し、炭酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 30 (41mg)を得た。

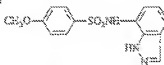
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.15(tH, dt, J=8.2, 1.0Hz), 6.26(tH, d, J=8.2Hz), 7.12(tH, s), 7.47-7.64(tH, m), 8.54(tH, s), 10.35(tH, s)

【0147】実施例13

N-(1H-インドール-7-イル)-4-メチルチオベンゼンスルホンアミド

【0148】

【化46】



【0149】実施例1と同様にして表題化合物を得た。融点: 155-156 °C (酢酸エチル-0-ヘキサンから再結晶)

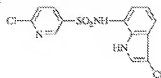
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.77(tH, s), 6.91-6.96(tH, s), 6.98 7.07(tH, s), 7.45 7.55(tH, s), 7.64 7.74(tH, s), 8.61 8.69(tH, s), 9.97(tH, s), 12.61 12.72(tH, m)

【0150】実施例14

3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

【0151】

【化47】



【0152】3-クロロ-3-ピリジンスルホンアミドクロリドと製造例2の化合物を実施例1と同様に反応させて得られた3-クロロ-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミドを実施例2と同様にして塩素化し、表題化合物を得た。

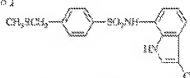
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.73(tH, d, J=7.9Hz), 6.97(tH, dt, J=7.9, 7.7Hz), 7.30(tH, d, J=7.9Hz), 7.46(tH, d, J=7.6Hz), 7.67(tH, d, J=8.4Hz), 8.12(tH, dt, J=8.4, 2.6Hz), 8.62(tH, d, J=2.6Hz), 10.18 10.34(tH, br s), 11.06-11.17(tH, m)

【0153】実施例15

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-メチルチオベンゼンスルホンアミド

【0154】

【化48】



【0155】実施例5の化合物1.97g (5.37ミリモル) をテトラヒドロフラン10mlに溶解し、室温で15%ナトリウムメチルチオラート水溶液10ml (39.4ミリモル) と乾燥のメチルトリオクチルアンモニウムクロリドを加えて一晩攪拌した。水20mlを加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を水洗、炭酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-メチルチオベンゼンスルホンアミド1.51gを得た。これを実施例2と同様にして塩素化し、表題化合物 30 (87mg)を得た。

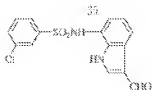
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.87(tH, s), 3.76(tH, s), 6.77(tH, dt, J=7.5, 2.1Hz), 6.94(tH, dt, J=7.3, 7.7Hz), 7.24(tH, d, J=7.6Hz), 7.42(tH, d, J=8.2Hz), 7.47(tH, d, J=2.6Hz), 7.67(tH, d, J=2.4Hz), 8.09(tH, br s), 11.01(tH, br s)

【0156】実施例16

3-クロロ-N-(3-メチルチオ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0157】

【化49】



【0154】ジメチルホルムアミド(4.5ml)に懸濁剤調製下撈升しながらオキシ塩化リン1.36(1.59ミリモル)を10℃以下で滴下した。約5分で30分間撈拌後、実施例1と同様にして合成した3-クロロ-N-(1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド2.50g (1.15ミリモル)を3回に分けて加えた。約5分ですらに30分間撈拌後、冷水(20ml)を加えた。1N水酸化ナトリウム水溶液を加えて、反応混合物のpHを約14にし、ついで1N塩酸でpHを約2にした。酢酸エチルを加えて抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物1.45gを得た。

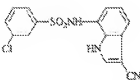
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.70(1H, d, J=7.6, 0.89), 7.05(1H, dt, J=8.0, 7.6Hz), 7.51(7.75(4H, m), 7.63(1H, d, J=8.0Hz), 8.22(8.28(1H, m), 9.90(1H, s), 10.17(1H, s), 11.89-11.98(1H, m)

【0155】実施例17

3-クロロ-N-(3-シアモノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0160】

【化50】



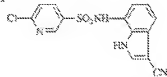
【0161】実施例16の化合物1.20g (9.58ミリモル)のジメチルホルムアミド溶液(18ml)に撈拌下70~80℃でピロキシリアミン塩酸塩274mg (3.94ミリモル)とセリジン0.562(9.60ミリモル)を加えた。そのまま2.5時間撈拌した後、二酸化セレン497mg (3.94ミリモル)と硫酸マグネシウム粉末約100mgを加えた。さらに2時間間隔で撈拌した後、溶液を減圧除去し、残渣に酢酸エチルを加えて不溶物を濾取した。濾液を0.1N塩酸、飽和食塩水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧除去後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物0.78gを得た。融点: 204.5-205℃(酢酸エチル・n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.71(1H, d, J=7.60), 7.05(1H, dt, J=8.0, 7.6Hz), 7.47(1H, d, J=8.0), 7.76(4H, m), 8.17-8.25(1H, s), 10.21(1H, s), 11.92-11.93(1H, m)

【0162】実施例18

6-クロロ-N-(3-シアモノ-1H-インドール-7

35
36
—イル)—3-ピリジンスルホンアミド
【0163】
【化51】



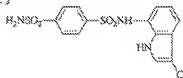
【0164】実施例1と同様にして表題化合物を得た。¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.77(1H, d, J=7.8Hz), 7.12(1H, t, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=7.6Hz), 7.72(1H, d, J=8.4Hz), 8.06(1H, dt, J=8.4, 2.0Hz), 8.23(1H, d, J=2.6Hz), 8.65(1H, d, J=2.6Hz), 10.34-10.48(1H, br), 11.98-12.12(1H, m)

【0165】実施例19

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド

【0166】

【化52】



【0167】製造例5の化合物267mg (3.0ミリモル)と製造例2の化合物264mg (2.0ミリモル)を、実施例1と同様に反応させ、処理し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-スルファモイルベンゼンスルホンアミド445mgを得た。これを実施例2と同様にして塩酸化し、表題化合物349mgを得た。

融点: 220℃付近から部分的に黒く着色し始め、240℃付近より徐々に分解(エタノール・n-ヘキサンから再結晶)

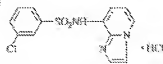
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.75(1H, d, J=7.6Hz), 6.95(1H, dt, J=8.0, 7.6Hz), 7.29(1H, d, J=7.6Hz), 7.50(1H, d, J=2.8Hz), 7.58(2H, s), 7.90(7.98(4H, m), 10.23(1H, s), 11.07-11.17(1H, m)

【0168】製造例20

3-クロロ-N-(3-シアモノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド塩酸塩

【0169】

【化53】



【0170】2, 3-ジアミノピリジン1.07g (18ミリモル)を、テトラヒドロフランと水の混液に溶解し、3-クロロベンゼンスルホンエチルクロリド1.90g (19.0ミリモル)のテトラヒドロフラン溶液を加えた。室温で一晩撈

37

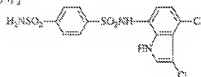
析後、蒸餾し、水とジクロロメタンを加えた。有機層を芳油し、乾燥をくり、析出した結晶を濾過し、N-
-(2-アミノ-3-ピリジニル)-3-クロロベンゼン
スルホンアミド(1.41g)を得た。この結晶 53mg (1.87ミ
リモル) をメタノールに溶解し、40μクロマトセパ
レートを溶溶し、367mg (1.87ミリモル) を加えた。4時間
加熱後、濃縮乾燥し、残液にメタノール少量を加
え、結晶を濾過し、表題化合物 373mgを得た。
融点: 210℃付近より徐々に分解 (エタノールから再結
晶)

【0171】実施例21

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
メチルベンゼンスルホンアミド

【0172】

【化54】



【0173】製造例5の化合物 450mg (1.68ミリモル)
と製造例4の化合物 250mg (1.24ミリモル) を実施例1
と同様に反応させ、処理し、表題化合物 283mgを得た。
融点: 262℃付近より黄色し始め。徐々に分解 (エタノ
ール-エチルエーテルから再結晶)

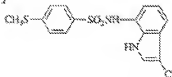
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.62(1H, d, J=8.1Hz), 6.
95(1H, d, J=8.1Hz), 7.53-7.62(2H, m), 7.87-7.99(4
H, s), 10.17-10.33(1H, br), 11.41-11.55(1H, m)

【0174】実施例22

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
メチルベンゼンスルホンアミド

【0175】

【化55】



【0176】実施例1および2と同様にして表題化合物
を得た。

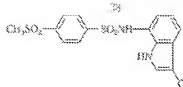
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.62(1H, d, J=8.1Hz), 6.
95(1H, d, J=8.1Hz), 7.53-7.62(2H, m), 7.87-7.99(4
H, s), 10.17-10.33(1H, br), 11.41-11.55(1H, m)

【0177】実施例23

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
メチルベンゼンスルホンアミド

【0178】

【化56】



【0179】実施例22の化合物 54.2mg (0.156ミリモ
ル) をメタノール 2ml と水 1.2ml の溶液に溶解し、室温
でエチルベンゼン-エタノール、4水和物 30mg と 3% 過
酸化水素水 0.6ml を加えた。一晩後、水を加え、酢酸
エチルで抽出、水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。導
管後、残液をシリカゲルクロマトグラフィーで精
製し、表題化合物 29.4mg を得た。

融点: 250℃付近より黄色し始め。264-266℃で分解
(エタノール-エチルエーテルから再結晶)

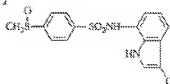
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.26(3H, s), 6.75(1H, d,
J=7.7Hz), 6.87(1H, d, J=7.4, 7.7Hz), 7.30(1H, d,
J=8.1Hz), 7.50(1H, d, J=7.7Hz), 7.97(2H, d, J=8.2H
z), 8.09(2H, d, J=8.4Hz), 10.20(1H, br s), 11.12(1
H, br s)

20 【0180】実施例24

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
メチルベンゼンスルホンアミド

【0181】

【化57】



【0182】実施例22の化合物 16.9mg (0.056ミリモ
ル) をジクロロメタン 2ml に溶解し、氷浴下攪拌しなが
らメチルイソシアヌレート 10mg (0.058ミリモル) を加え
た。1時間後、飽和炭酸水を加え、酢酸エチルで抽出、
水洗、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、シリカゲ
ル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 14.4mg
を得た。

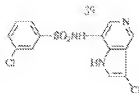
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.76(3H, s), 6.79(1H, d,
J=7.5, 1.1Hz), 6.95(1H, d, J=6.5Hz), J=7.2Hz,
7.28(1H, dd, J=7.6, 0.82Hz), 7.48(1H, d, J=7.7
Hz), 7.82(2H, d, J=8.6Hz), 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 1
0.15(1H, br s), 11.06(1H, br s)

【0183】実施例25

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
メチルベンゼンスルホンアミド

【0184】

【化58】



【0146】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

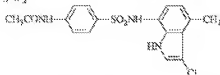
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 7.41-7.65(2H, m), 7.65-7.77(2H, m), 7.74-7.86(2H, m), 8.40-8.63(1H, br s), 12.39(12.59(1H, br), 13.56(13.74(1H, br)

【0147】実施例26

4-アミノニトロ-N-(3-クロロ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0148】

【化59】



【0148】実施例1と同様にして表題化合物を得た。融点: 225℃付近から徐々に分解(エタノール-ヘキサンから再結晶)。

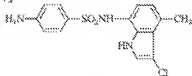
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.02(3H, s), 2.56(3H, s), 6.54-6.60(2H, m), 7.33(1H, d, J=2.0Hz), 7.66(2H, d, J=9.0Hz), 7.69(2H, d, J=9.0Hz), 9.63(1H, br s), 10.24(1H, br s), 10.92(1H, br s)

【0149】実施例27

4-アミノ-N-(3-クロロ-4-メチル-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0150】

【化60】



【0151】実施例26の化合物3.75g(9.9ミリモル)を2N水酸化ナトリウム水溶液25mlに溶解し、100℃で2時間加熱した。室温にもとした後、酢酸を加えてpH6にし、生じた沈澱を濾却、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物1.1gを得た。

融点: 225℃付近から徐々に分解(エタノール-ヘキサンから再結晶)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.56(3H, s), 5.93(2H, br s), 6.46(2H, d, J=8.8Hz), 6.59(1H, d, J=7.8Hz), 6.94(1H, d, J=7.8Hz), 7.31(2H, d, J=8.8Hz), 7.36(1H, d, J=2.0Hz), 9.39(1H, br s), 10.88(1H, br s)

【0152】実施例28

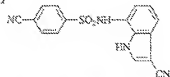
特開平7-165708

40

4-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0153】

【化61】



【0154】実施例1と同様にして表題化合物を得た。融点: 250.5-252℃(酢酸エチル-ヘキサンから再結晶)。

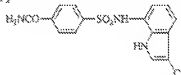
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.67(1H, d, J=7.7Hz), 7.05(1H, s), 7.47(2H, d, J=7.7Hz), 7.78-7.87(2H, m), 7.57-8.05(2H, m), 8.16-8.23(1H, m), 10.28-10.43(1H, br), 11.92-12.09(1H, m)

【0155】実施例29

4-カルバモイル-N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0156】

【化62】



【0157】実施例10の化合物1.0g(3.01ミリモル)をエタノール4.8mlに加えた液に懸浮し、30%過酸化水素水2.4mlと6N水酸化ナトリウム水溶液300μlを各々3回に分けて加えた(反応温度約50℃)。90℃でさらに30分間加熱後、希硫酸を加えて酸性にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を分取、水浴で硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮し、残液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物600mgを得た。

融点: 248℃付近から着色、分解し始め、252.5-253.5℃で急速に分解(エタノール-ヘキサンから再結晶)。

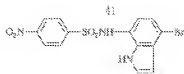
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.76(1H, d, J=7.7Hz), 6.95(1H, dd, J=8.1, 7.5Hz), 7.27(1H, d, J=8.1Hz), 7.49(1H, d, J=2.6Hz), 7.59(1H, br s), 7.76-7.87(2H, m), 7.91-7.98(2H, m), 8.12(1H, br s), 10.19(1H, s), 11.01-11.19(1H, m)

【0158】実施例30

N-(4-プロピ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0159】

【化63】



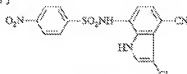
【0200】実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.56 (1H, d, J=8.4Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4, 0.4Hz), 7.41-7.48 (1H, m), 7.52-8.02 (2H, m), 8.30-8.40 (2H, m), 10.34 (1H, s), 11.16-11.59 (1H, m)

【0201】実施例 3 1

N-(3-クロロ-4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド

【0202】

【化 6 4】



【0203】実施例 3 0 の化合物 200mg (0.505 ミリモル) を N-メチルピロリドン 0.8ml に溶解し、シアニ化第一銅 30mg (0.91 ミリモル) を加えた。180-190 °C で 3 時間加熱後、水を加え不溶物を濾取、水洗した。不溶物をエタノールと炭クロロホルムで抽出し、濃縮後、吸着をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、N-(4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミド 65mg を得た。これを実施例 2 と同様にして塩素化し、表題化合物 42mg を得た。

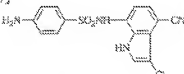
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.56 (1H, d, J=8.0Hz), 7.30-7.51 (1H, d, J=8.0Hz), 7.79 (1H, d, J=2.8Hz), 7.59-8.0 (2H, m), 8.31-8.40 (2H, m), 10.75-10.95 (1H, br s), 11.02-11.73 (1H, m)

【0204】実施例 3 2

N-(3-クロロ-4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-ベンゼンスルホンアミド

【0205】

【化 6 5】



【0206】実施例 3 1 の化合物から実施例 4 と同様にして表題化合物を得た。

融点: 252 °C (付近から徐々に分解し始め、243.5-255 °C で急激に分解 [エタノール- n -ヘキサンから再結晶])

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.06 (2H, s), 6.52 (1H, d, J=8.8Hz), 7.10 (1H, d, J=8.4Hz), 7.45 (2H, d, J=8.8Hz), 7.56 (1H, d, J=8.4Hz), 7.72-7.79 (1H, m), 10.20 (1

10

20

40

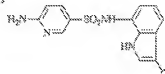
H, s), 11.40-11.59 (1H, m)

【0207】実施例 3 3

N-(3-クロロ-4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

【0208】

【化 6 6】



【0209】実施例 1 4 の化合物 2.45g (5.25 ミリモル) とヨウ化リチウム 0.73mg (5.07 ミリモル) をエタノール 26ml に加えた。固体アンモニア 10ml を加えて封管中 120 °C で 26 時間加熱後、冷却した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和重曹水、水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、吸着をシリカゲルクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 982mg を得た。

融点: 205-207 °C (酢酸エチル- n -ヘキサンから再結晶)

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.37 (1H, d, J=8.8Hz), 6.83-6.94 (1H, m), 6.38 (2H, br s), 6.99 (1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25 (1H, dd, J=7.9, 8.7Hz), 7.48 (1H, d, J=2.7Hz), 7.56 (1H, dd, J=8.8, 2.4Hz), 8.14 (1H, J=2.4Hz), 9.76 (1H, s), 10.02-11.03 (1H, m)

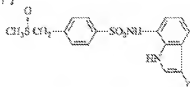
【0210】実施例 3 4

N-(3-クロロ-4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-メチルスルフィニルメチル-ベンゼンスルホンアミド

上

【0211】

【化 6 7】



【0212】実施例 1 5 の化合物を実施例 2 4 と同様にして表題化合物を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.41 (3H, s), 3.98 (1H, d, J=12.0Hz), 4.18 (1H, d, J=12.8Hz), 6.77 (1H, d, J=7.5Hz), 6.94 (1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25 (1H, d, J=7.0Hz), 7.43 (2H, d, J=8.1Hz), 7.47 (1H, d, J=8.8Hz), 7.73 (2H, d, J=8.1Hz), 10.01 (1H, br s), 11.03 (1H, br s)

【0213】実施例 3 5

N-(3-クロロ-4-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-メチルスルフィニルメチル-ベンゼンスルホンアミド

上

【0214】

【化 68】



【0215】製造例 1 の化合物 65g (0.65ミリモル) と製造例 2 の化合物 576mg (4.84ミリモル) を実施例 1 と同様に反応させ、処理して得られた N-(3-クロロ-1-ヒンデルール-7-イル)-4-(2-スルファモイルエチル)-

ベンゼンスルホンアミド 576mg 実施例 2 と同様に蒸留して表題化合物 980mg を得た。

融点: 217-219℃ (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

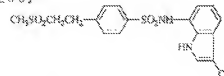
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 3.01-3.06(2H, m), 3.23-3.28(2H, m), 6.81(1H, dd, J=7.5, 0.37Hz), 6.88(2H, br s), 6.95(1H, dd, J=2.1, 7.5Hz), 7.24(1H, dd, J=7.8, 6.37Hz), 7.42(2H, d, J=8.4Hz), 7.49(1H, d, J=2.9Hz), 7.58(2H, d, J=8.2Hz), 9.99(1H, br s), 11.02(1H, br s)

【0216】実施例 36

N-(3-クロロ-1-ヒンデルール-7-イル)-4-(2-(2-メチルスルホニルエチル)-エチル)-ベンゼンスルホンアミド

【0217】

【化 69】



【0218】実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

融点: 180℃付近より着色し始め、201-203℃で分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

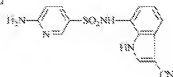
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.02(3H, s), 3.01-3.07(2H, m), 3.40-3.46(2H, m), 6.81(1H, d, J=7.0Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.7Hz), 7.45(2H, d, J=8.2Hz), 7.49(1H, d, J=7.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.2Hz), 9.99(1H, br s), 11.03(1H, br s)

【0219】実施例 37

6-アミノ-N-(3-シアノ-1-ヒンデルール-7-イル)-3-ピリジンスルホンアミド

【0220】

【化 70】



【0221】実施例 1 の化合物を実施例 33 と同様にしてアミノ化し、表題化合物を得た。

融点: 200℃以上 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

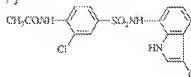
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.39(1H, d, J=9.4Hz), 6.88(1H, d, J=7.7Hz), 6.99(2H, s), 7.11(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.41(1H, dd, J=7.9, 6.7Hz), 7.55(1H, d, J=9.0, 2.5Hz), 8.12(1H, d, J=2.0Hz), 8.19(1H, s), 9.72-9.90(1H, br s), 11.78-11.92(1H, m)

【0222】実施例 38

4-アセトアミド-3-クロロ-N-(3-クロロ-1-ヒンデルール-7-イル)-ベンゼンスルホンアミド

【0223】

【化 71】



【0224】実施例 1 および 2 と同様にして表題化合物を得た。

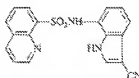
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 2.14(3H, s), 6.17(1H, d, J=7.7Hz), 6.89(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.19(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=7.7Hz), 7.64(1H, dd, J=8.6, 2.2Hz), 7.75(1H, d, J=2.2Hz), 8.04(1H, d, J=8.6Hz), 9.60(1H, br s), 10.04(1H, br s), 11.11(1H, br s)

【0225】実施例 39

N-(3-シアノ-1-ヒンデルール-6-7-イル)-8-キノリンスルホンアミド

【0226】

【化 72】



【0227】実施例 1 と同様にして表題化合物を得た。

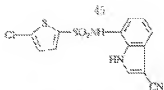
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ (ppm): 6.69(1H, d, J=7.5Hz), 6.89(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=8.1Hz), 7.09-7.14(2H, m), 8.21(1H, d, J=2.9Hz), 8.30(1H, dd, J=8.2, 1.3Hz), 8.35(1H, dd, J=7.4, 1.4Hz), 8.54(1H, dd, J=8.3, 1.7Hz), 9.15(1H, dd, J=4.3, 1.7Hz), 10.09(1H, br s), 12.14(1H, br s)

【0228】実施例 40

5-クロロ-N-(3-シアノ-1-ヒンデルール-7-イル)-2-チオフェンスルホンアミド

【0229】

【化 73】



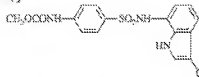
【0230】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 6.88(1H, dd, $J=7.7, 2.2$, 7.0(2H), 7.16(1H, dd, $J=7.9, 7.7$ Hz), 7.20(1H, d, $J=4.0$ Hz), 7.36(1H, d, $J=4.2$ Hz), 7.51(1H, d, $J=8.1$ Hz), 8.23(1H, d, $J=3.1$ Hz), 10.42(1H, br s), 12.0(1H, br s)

【0231】実施例4

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-メトキシカルボニルアニソール-ベンゼンスルホンアミド
 上

【0232】

【化74】



【0233】実施例3の化合物(8g, 0.18ミリモル)のピリジン溶液(1ml)にクロロギ酸メチル 170mg(1.8ミリモル)を加え一晩室温で攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物20gを得た。

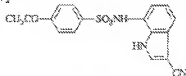
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.65(3H, s), 6.80(1H, d, $J=7.7$ Hz), 6.93(1H, t, $J=7.6$ Hz), 7.21(1H, dd, $J=7.7, 9.5$ Hz), 7.45(1H, d, $J=2.7$ Hz), 7.51(2H, d, $J=9.0$ Hz), 7.63(2H, d, $J=8.8$ Hz), 9.83(1H, br s), 10.07(1H, s), 10.97(1H, br s)

【0234】実施例42

4-アセチル-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0235】

【化75】



【0236】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.60(3H, s), 6.74(1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.05(1H, dd, $J=7.5, 7.7$ Hz), 7.42(1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.59-7.78(2H, m), 8.03-8.10(2H, m), 8.21(1H, s), 10.18-10.30(1H, br), 11.92-12.07(1H, s)

【0237】実施例43

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-メトキシカルボニルアニソール-ベンゼンスルホンアミド

20

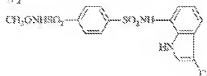
30

40

ミド

【0238】

【化76】



【0239】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

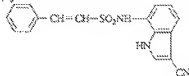
$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 3.65(3H, s), 6.73(1H, d, $J=7.6$ Hz), 6.96(1H, dd, $J=8.0, 7.6$ Hz), 7.38(1H, d, $J=8.0$ Hz), 7.50(1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.99(1H, s), 10.29(1H, br s), 10.76(1H, br s), 11.12(1H, br s)

【0240】実施例44

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-メトキシカルボニルアニソール

【0241】

【化77】



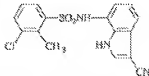
【0242】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 7.19-7.20(2H, m), 7.32(2H, s), 7.55-7.47(4H, m), 7.60-7.69(2H, m), 8.23(1H, s), 9.70-10.03(1H, br), 11.85-12.12(1H, br)

【0243】実施例45

3-クロロ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

【0244】

【化78】



【0245】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ (ppm): 2.61(3H, s), 6.69(1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.04(1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.39(1H, dd, $J=8.1, 7.9$ Hz), 7.42(1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.73(1H, dd, $J=2.1, 1.1$ Hz), 7.77(1H, dd, $J=8.0, 9.5$ Hz), 8.25(1H, d, $J=3.1$ Hz), 10.37(1H, s), 11.59(1H, br s)

【0246】実施例46

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-メトキシカルボニルアニソール-ベンゼンスルホンアミド

【0247】

【化79】

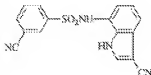
相(1H, br s)

【0261】実施例51

3-シアノ-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0262】

【化84】



【0263】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

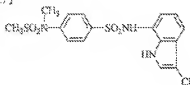
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.71(1H, d, J=7.2Hz), 7.09(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.49(1H, d, J=8.0Hz), 7.74(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.94(1H, d, J=8.0Hz), 8.11(8.14/2H, s), 8.28(1H, d, J=2.8Hz), 10.30(1H, br s), 12.05(1H, br s)

【0264】実施例52

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-メチル-N-メチルメタンスルホンアミド・ベンゼンスルホンアミド

【0265】

【化85】



【0266】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

融点: 199-201℃ (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

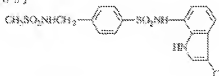
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.99(3H, s), 3.24(3H, s), 5.83(1H, dd, J=7.0, 3.7Hz), 9.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.26(1H, dd, J=7.6, 0.5Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.50(7.54/2H, s), 7.72(7.76/2H, s), 10.04(1H, br s), 11.02(1H, br s)

【0267】実施例53

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-メチル-N-メチルメタンスルホンアミド・メチル・ベンゼンスルホンアミド

【0268】

【化86】



【0269】実施例1および2と同様にして表題化合物

を得た。

融点: 180℃付近より着色し始め、199-191℃で分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

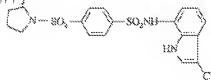
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.81(3H, s), 4.19(2H, d, J=0.6Hz), 6.79(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.47(2H, d, J=8.8Hz), 7.47(7.49/2H, s), 7.64(1H, t, J=0.4Hz), 7.72(2H, d, J=8.4Hz), 10.40(1H, s), 11.03(1H, br s)

【0270】実施例54

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-メチル-N-メチルメタンスルホンアミド・ベンゼンスルホンアミド

【0271】

【化87】



【0272】4-(1-ピロリジニルスルホニル)ベンゼンスルホニルクロリドと製造例10の化合物から製造例1と同様にして表題化合物を得た。

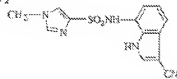
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.55-1.59(4H, s), 3.07-3.11(4H, s), 6.71(1H, d, J=7.6Hz), 6.95(1H, dd, J=8.2, 7.4, 1.2Hz), 7.30(1H, d, J=8.0Hz), 7.46(1H, d, J=2.4Hz), 7.89(2H, d, J=8.8Hz), 7.92(2H, d, J=8.4Hz), 10.18(1H, br s), 11.09(1H, br s)

【0273】実施例55

N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-4-メチル-N-メチルメタンスルホンアミド

【0274】

【化88】



【0275】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

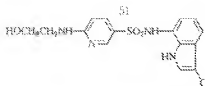
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.61(3H, s), 7.00(1H, d, J=1.7, 0.3Hz), 7.09(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.35(1H, d, J=7.9Hz), 7.75(7.76/2H, s), 8.19(1H, s), 10.03(1H, br s), 11.52(1H, br s)

【0276】実施例56

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-メチル-N-メチルメタンスルホンアミド・3-ピロリジニルスルホンアミド

【0277】

【化89】



【0278】実施例14の化合物と2-アミノエタノールから実施例46と同様にして表題化合物を得た。

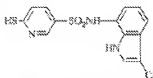
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.24(3H, m), 3.42(3H, s), 4.66-4.77(1H, m), 6.48(1H, d, J=9.5Hz), 6.92(1H, d, J=7.7Hz), 7.60(1H, t, J=7.7Hz), 7.10-7.24(1H, d, J=7.7Hz), 7.40-7.62(2H, m), 7.48(1H, d, J=2.2Hz), 8.22(1H, d, J=2.6Hz), 9.63-9.69(1H, br), 10.90-11.07(1H, s)

【0279】実施例57

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-メチルウブテ-3-ピリジンスルホンアミド

【0280】

【化90】



【0281】実施例14の化合物 0.60g (0.69ミリモル) とチオウレア 151mg (1.08ミリモル) をエタノール 5ml に加え、2時間加熱還流した。濃縮後、残液に水 1ml と同量ナトリウム57mgを加え、室温で10分間攪拌した。水酸化ナトリウム8mgを加え、さらに10分間攪拌後、不溶物を濾去した。塩酸性にして生じた沈澱を濾取し、水洗後、チオラジドプロランに溶解し、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲル層層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物 121mgを得た。

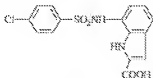
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.84(1H, d, J=7.6Hz), 7.03(1H, t, J=7.6Hz), 7.28(1H, d, J=9.2Hz), 7.31(1H, d, J=7.6Hz), 7.44(1H, dd, J=6.2, 2.4Hz), 7.48(1H, d, J=2.6Hz), 7.68(1H, d, J=2.4Hz), 9.58-9.69(1H, br), 11.68-11.19(1H, s)

【0282】実施例58

7-(3-クロロベンゼン-2-イル)ピリジン-2-イル)-1H-インドール-2-カルボン酸

【0283】

【化91】



【0284】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.60(1H, d, J=7.6Hz), 6.97(1H, dd, J=8.0, 7.1Hz), 7.07(1H, s), 7.26(1H, d, J=

52

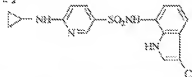
J=8.0Hz), 7.56-7.65(2H, m), 7.68-7.77(2H, m), 9.62-10.00(1H, br), 11.49-11.74(1H, br)

【0285】実施例59

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-メチルウブテ-3-ピリジンスルホンアミド

【0286】

【化92】



【0287】実施例14と同様にして表題化合物を得た。

融点: 228℃付近から着色し始め、273.5-275℃で分解 (酢酸エチル-γ-ヘキサンから再結晶)

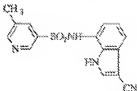
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 0.59-0.60(2H, m), 0.63-0.75(2H, m), 2.44-2.64(1H, m), 6.45-6.54(1H, m), 6.93(1H, d, J=7.7Hz), 7.06(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.24(1H, d, J=7.9Hz), 7.49(1H, d, J=2.7Hz), 7.57-7.73(2H, m), 8.25(1H, d, J=2.6Hz), 9.68-9.90(1H, br), 10.92-11.04(1H, s)

【0288】実施例60

N-(2-シアノ-1H-インドール-7-イル)-5-メチルウブテ-3-ピリジンスルホンアミド

【0289】

【化93】



【0290】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

融点: 288℃付近から徐々に分解 (エタノール-γ-ヘキサンから再結晶)

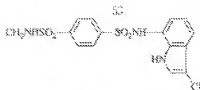
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.53(2H, s), 6.75(1H, d, J=7.7Hz), 7.00(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.48(1H, d, J=7.9Hz), 7.87-7.91(1H, m), 8.22(1H, d, J=3.0Hz), 8.58-8.67(2H, m), 10.28(1H, br s), 11.95-12.02(1H, s)

【0291】実施例61

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルピラゾロ[1,5-a]ベンゼン-2-イル)ピリジン

【0292】

【化94】



【0293】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.29(sH, d, J=5.7Hz), 6.71(sH, dd, J=7.8, 2.0Hz), 6.96(sH, dd, J=9.0, 7.6Hz), 7.30(sH, d, J=8.0Hz), 7.48(sH, d, J=2.8Hz), 7.66(sH, q, J=4.9Hz), 7.87, 7.93(4H, m), 10.20(1H, br s), 11.08(1H, br s)

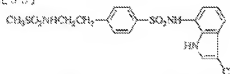
【0294】実施例C2

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-

メタンスルホンアミド エチルベンゼンスルホンアミド

【0295】

【化95】



【0296】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.73-2.81(5H, m), 3.19-3.19(2H, m), 6.82(1H, d, J=7.7Hz), 6.95(1H, dd, J=8.1, 7.7Hz), 7.09(1H, t, J=5.9Hz), 7.24(1H, d, J=8.1Hz), 7.39(2H, d, J=8.2Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.68(2H, d, J=8.4Hz), 9.97(1H, br s), 11.02(1H, br s)

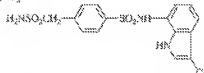
【0297】実施例63

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-

メタンスルホンアミド エチルベンゼンスルホンアミド

【0298】

【化96】



【0299】製造例6の化合物 28mg (1.44ミリモル) と製造例2の化合物 159mg (1.2ミリモル) を実施例1と同様に反応させ、処理し N-(1H-インドール-7-イル)-4-メタンスルホンアミド エチルベンゼンスルホンアミド 233mgを得た。これを実施例2と同様にして精製し、表題化合物 162mgを得た。

融点: 237-238.5℃ (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.33(2H, s), 6.84(1H, d, J=7.7Hz), 6.95(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.79-7.80(2H, m), 7.86, 7.92(2H, m), 9.59-9.73(1H, br s), 10.02-10.18(1H, br s), 10.15(1H, s), 11.03-11.12(1H, m)

d, J=7.7, 0.73Hz), 6.95(2H, s), 6.92-6.97(1H, m), 7.29(1H, dd, J=7.9, 0.37Hz), 7.48(1H, d, J=2.7Hz), 7.48-7.52(2H, m), 7.75-7.79(2H, m), 10.08(1H, br s), 11.04(1H, br s)

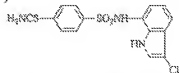
【0300】実施例64

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-

メタンスルホンアミド エチルベンゼンスルホンアミド

【0301】

【化97】



【0302】実施例10の化合物 400mg (1.21ミリモル) をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、トリエチルアミン 0.5mlを加えた。溶液60-70℃で酸化ホ素を45分間通じた。濃縮後、残渣を酢酸エチルに溶解し、希塩酸、飽和重曹水、水で順次洗浄、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶液を減圧留置後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物 355mgを得た。融点: 223-225℃ (分解) (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)

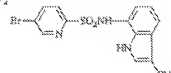
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.81(1H, d, J=7.7Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.79-7.80(2H, m), 7.86, 7.92(2H, m), 9.59-9.73(1H, br s), 10.02-10.18(1H, br s), 10.15(1H, s), 11.03-11.12(1H, m)

【0303】実施例65

5-プロピル-N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-ピリジンスルホンアミド

【0304】

【化98】



【0305】実施例1と同様にして表題化合物を得た。融点: 245.5-246.5℃ (分解) (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.82(1H, d, J=7.7Hz), 7.07(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.44(1H, d, J=7.9Hz), 7.80(1H, d, J=8.2Hz), 8.23(1H, d, J=2.7Hz), 8.29(1H, q, J=8.2, 2.2Hz), 8.32(1H, d, J=2.2Hz), 10.42-10.67(1H, br s), 11.03-12.06(1H, m)

【0306】実施例66

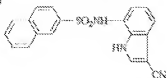
N-(3-シアノ-1H-インドール-7-イル)-2-

ナフタレンスルホンアミド

【0307】

55

【化90】



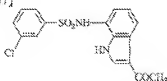
【0308】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.74(1H, dd, J=7.6, 2.3Hz), 7.00(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.39(1H, dd, J=9.0, 6.4Hz), 7.61-7.72(2H, m), 7.80(1H, dd, J=8.6, 1.9Hz), 8.01(1H, d, J=8.1Hz), 8.98(1H, s), 8.10(1H, s), 8.21(1H, d, J=2.9Hz), 8.34(1H, d, J=1.5Hz), 10.23(1H, br s), 12.01(1H, br s)

【0309】実施例67

N-(3-アミノフェニル)-1H-インドール-7-イル)-
 N-クロロベンゼンスルホンアミド

【0310】

【化100】



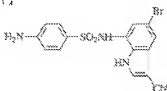
【0311】実施例1と同様にして表題化合物を得た。
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.44(3H, s), 6.65(1H, d, J=7.5Hz), 7.01(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.53-7.65(2H, m), 7.53-7.73(2H, m), 8.01(1H, dd, J=8.1, 6.7Hz), 8.26(1H, d, J=2.9Hz), 10.10(1H, s), 11.75(1H, br s)

【0312】実施例68

4-アミノ-N-(5-ブロモ-3-シアノ-1H-イン
 ドール-7-イル)ベンゼンスルホンアミド

【0313】

【化101】



【0314】4-ニトロベンゼンスルホニルクロリドと
 実施例14の化合物から実施例1と同様にして得られた
 N-(5-アミノ-3-シアノ-1H-インドール-7-
 イル)-4-ニトロベンゼンスルホンアミドを濃化白金
 存在下溶媒中で水素還元し、表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.67(2H, br s), 6.52(2H, d, J=8.4Hz), 6.97-6.99(1H, m), 7.36(2H, dd, J=8.7, 1.6Hz), 7.51(1H, br s), 8.25(1H, s), 9.93(1H, d, J=5.5Hz), 11.37(1H, br s)

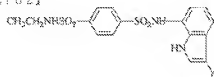
56

【0315】実施例69

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
 -ニトロベンゼンスルホンアミド

【0316】

【化102】



【0317】実施例1および2と同様にして表題化合物
 を得た。

融点: 213-215°C (エタノール-*n*-ヘキサンから再結
 晶)

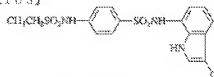
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 2.76(2H, dq, J=5.8Hz, Jq=7.2Hz), 6.70(1H, d, J=7.4Hz), 6.65(1H, dd, J=8.3, 7.6Hz), 7.29(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.78(1H, t, J=5.0Hz), 7.90(4H, s), 10.18(1H, br s), 11.06(1H, br s)

【0318】実施例70

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-
 -メタンシルベンゼンスルホンアミド

【0319】

【化103】



【0320】実施例4と同様にして表題化合物を得た。
 融点: 214-215°C (分解) (エタノール-*n*-ヘキサン
 から再結晶)

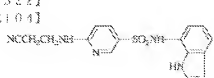
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.14(3H, t, J=7.4Hz), 3.15(2H, q, J=7.3Hz), 6.82(1H, d, J=7.5Hz), 6.96(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.23(2H, d, J=8.8Hz), 7.24(1H, d, J=7.5Hz), 7.47(1H, d, J=2.8Hz), 7.66(2H, d, J=2.8Hz), 9.30(1H, br s), 10.37(1H, br s), 10.96(1H, br s)

【0321】実施例71

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-6-
 -メタンシルベンゼンスルホンアミド

【0322】

【化104】



【0323】実施例4と同様にして表題化合物を得た。

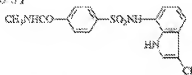
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.72(2H, t, J=5.4Hz), 3.96(3.55(2H, s), 6.53(2H, d, J=9.0Hz), 6.90(1H, d, J=7.7Hz), 6.69(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=7.9Hz), 7.48(1H, d, J=2.6Hz), 7.61(1H, dd, J=6.0, 2.4Hz), 7.78-7.87(1H, s), 8.25(1H, d, J=2.4Hz), 9.70(1H, br s), 10.90(1H, br s)。

【0324】実施例72

N-(3-クロロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【0325】

【化105】



【0326】実施例9の化合物 523mg (3.68ミリモル) をジメチルホルムアミド 5ml とジメチルスルホキシド 25ml の混合液に溶解し、メチルアミン塩酸塩 171mg (2.53ミリモル)、トリメチルアミン 705μl (5.66ミリモル) を加えた。ジフェニルホスホリジド 436μl (2.02ミリモル) を加えて室温で一晩攪拌後濃縮した。酢酸エチルで抽出し、希硫酸、飽和重碳酸水、水で順次洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、N-(1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド 465mg を得た。これを実施例2と同様に塩素化し、表題化合物 413mg を得た。融点: 252-253℃ (分解) (エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶)。

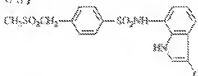
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.76(3H, d, J=4.6Hz), 6.74(1H, d, J=7.7Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.43(1H, d, J=2.7Hz), 7.76-7.83(2H, s), 7.87-7.94(2H, s), 8.61(1H, q, J=4 Hz), 10.10(1H, s), 11.02-11.13(1H, s)。

【0327】実施例73

N-(3-クロロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【0328】

【化106】



【0329】実施例34の化合物 310mg を30%過酸化水素水により実施例23と同様に酸化して表題化合物 339mg を得た。

融点: 225℃付近より着色し始め、275℃付近から徐々に分解 (エタノール-*n*-ヘキサンから再結晶)。

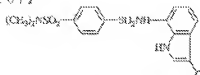
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.88(3H, s), 4.57(2H, s), 6.77(1H, d, J=7.6Hz), 6.94(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.25(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.51-7.56(2H, s), 7.73-7.78(2H, s), 10.05(1H, br s), 11.04(1H, br s)。

【0330】実施例74

N-(3-クロロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【0331】

【化107】



【0332】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

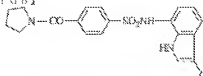
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.57(6H, s), 6.71(1H, d, J=7.4, 0.6Hz), 6.97(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.31(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.5Hz), 7.86(2H, d, J=8.4Hz), 7.91(2H, d, J=3.4Hz), 10.19(1H, br s), 11.04(1H, br s)。

【0333】実施例75

N-(3-クロロロ-1H-インドール-7-イル)-4-(N-メチルカルバモイル)ベンゼンスルホンアミド

【0334】

【化108】



【0335】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

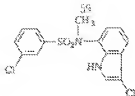
¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.79(2H, dt, Jd=12.8Hz, J=6.4Hz), 1.85(2H, dt, Jd=12.6Hz, J=6.2Hz), 3.22(2H, t, J=6.4Hz), 3.44(2H, t, J=6.4Hz), 6.78(1H, d, J=7.2Hz), 6.96(1H, dd, J=8.0, 7.2Hz), 7.28(1H, d, J=8.0Hz), 7.47(1H, d, J=2.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.0Hz), 7.74(2H, d, J=8.4Hz), 10.06(1H, br s), 11.01(1H, br s)。

【0336】実施例76

N-クロロロ-N-(3-クロロロ-1H-インドール-7-イル)-N-メチルベンゼンスルホンアミド

【0337】

【化109】



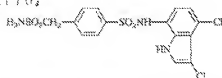
【0338】実施例7の化合物 120mg (0.552 ミリモル) をジメチルホルムアミド10mlに溶解し、水酸化ナトリウム (90%) 19.2mg (0.479 ミリモル) を加えた。室温で30分間攪拌後エチルメチルSO (1) (0.492 ミリモル) を加えた。2時間後水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機相を水洗。酢酸マグネシウムで乾燥した。減圧後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物87mgを得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 3.26(3H, s), 6.51(1H, d, J=7.6, 0.6Hz), 7.00(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.47(1H, d, J=8.1Hz), 7.53(1H, d, J=2.7Hz), 7.54-7.59(2H, m), 7.63(1H, s, J=7.9Hz), 7.84(1H, dd, J=8.1, 5.1), 1.1Hz), 11.62(1H, br s)。

【0339】実施例77

N-(3-アセチル-4-ヒドロキシ-1H-インドール-7-イル)-5-ヒドロキシ-3-ピリジンスルホニルアミド

【0340】
【化110】



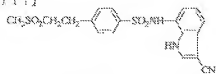
【0341】実施例1と同様にして表題化合物を得た。融点: 297℃付近から徐々に分解 (エタノール-n-ヘキサンから再結晶)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 4.34(2H, s), 6.72(1H, d, J=8.1Hz), 6.83(2H, s), 6.94(1H, d, J=8.1Hz), 7.51(2H, d, J=8.1Hz), 7.57(1H, dd, J=6.7, 0.5Hz), 7.75(2H, d, J=8.2Hz), 10.10(1H, br s), 11.44(1H, br s)。

【0342】実施例78

N-(3-メチル-4-ヒドロキシ-1H-インドール-7-イル)-5-ヒドロキシ-3-ピリジンスルホニルアミド

【0343】
【化111】



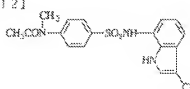
【0344】実施例1と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 2.94(3H, s), 3.05(3H, s), 3.42(2.47(2H, s), 6.77(1H, dd, J=7.7, 0.37Hz), 7.05(1H, t, J=7.9Hz), 7.41(1H, d, J=8.1Hz), 7.46(2H, d, J=8.2Hz), 7.56(2H, d, J=8.2Hz), 8.20(1H, s), 10.09(1H, br s), 11.92(1H, br s)。

【0345】実施例79

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-ヒドロキシ-3-ピリジンスルホニルアミド

【0346】
【化112】



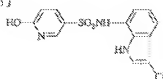
【0347】実施例1および2と同様にして表題化合物を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 1.84(2H, br s), 3.10(3H, s), 6.81(1H, d, J=7.7Hz), 6.90(1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.27(1H, d, J=7.9Hz), 7.45-7.49(2H, s), 7.47(1H, d, J=2.7Hz), 7.70-7.75(2H, s), 10.02(1H, br s), 11.01(1H, br s)。

【0348】実施例80

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-ヒドロキシ-3-ピリジンスルホニルアミド

【0349】
【化113】



【0350】水相下で酢酸2mlに実施例53の化合物100mg (0.31ミリモル) を溶かした溶液に、強鹼性ナトリウム20mg (0.46ミリモル) の水溶液1mlを加えて加えた。1時間攪拌後、重曹水を加えてpH約8にし、さらに10分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、水洗。酢酸マグネシウムで乾燥した。減圧後、残渣をシリカゲル薄層クロマトグラフィーで精製し、表題化合物54mgを得た。

融点: 244-245℃(分解) (酢酸エチル-n-ヘキサンから再結晶)。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ(ppm): 6.59(1H, d, J=9.3Hz), 6.88(1H, d, J=7.7Hz), 7.04(1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.32(1H, d, J=7.9Hz), 7.50(1H, d, J=2.7Hz), 7.53(1H, dd, J=9.5, 2.1Hz), 7.64(1H, d, J=3.4Hz), 9.75-9.94(1H, br), 11.01-11.13(1H, m), 11.92-12.14(1H, br)。

【0351】実施例81

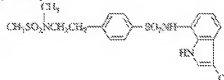
N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-5-ヒドロキシ-3-メチルピリジンスルホニルアミド

61

ベンゼンスルホンアミド

【0352】

【化114】



【0353】実施例 1 および 2 と同様にして表塩化合物 10 を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.69 (d, s), 2.76 (d, s), 2.80 (2H, t, J=7.5Hz), 3.26 (2H, t, J=7.5Hz), 6.78 (1H, dd, J=7.4, 0.5Hz), 6.94 (1H, t, J=7.7Hz), 7.24 (1H, dd, J=7.7, 0.37Hz), 7.39 (2H, d, J=8.2Hz), 7.48 (1H, d, J=2.6Hz), 7.66 (2H, d, J=8.2Hz), 9.94 (1H, br s), 11.02 (1H, br s)

【0354】実施例 8

N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-

-ニトロフェノキシロメタンスルホンアミド・ベンゼンスル

ホンアミド

【0355】

【化115】



【0356】実施例 3 の化合物 2mg (0.19 ミリモル) のピリジン溶液 (5mL) に 60℃ でトリフルオロメタンスルホン酸無水物 128μ (0.76 ミリモル) を加え、そのまま終夜攪拌した。減圧下に反応液を濃縮し、pH7 のリン酸緩衝液を加え、酢酸エチルで抽出後、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下に溶液を留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表塩化合物 2mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.79 (1H, d, J=7.7Hz), 6.94 (1H, dd, J=7.9, 7.7Hz), 7.16 (2H, d, J=8.6Hz), 7.23 (1H, d, J=7.9Hz), 7.35 (1H, d, J=2.7Hz), 7.59 (2H, d, J=8.1Hz), 9.84 (1H, br s), 10.98 (1H, br s)

【0357】実施例 9

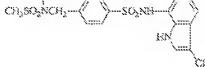
N-(3-クロロ-1H-インドール-7-イル)-4-

ニトロフェノキシロメタンスルホンアミド・メチル・ベン

ゼンスルホンアミド

【0358】

【化116】



【0359】実施例 1 および 2 と同様にして表塩化合物を得た。

融点 : 200.5±0.2℃ (エタノールから再結晶)

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 2.63 (3H, s), 2.94 (2H, s), 4.27 (2H, s), 6.80 (1H, d, J=7.7Hz), 6.95 (1H, d, J=8.1, 7.5Hz), 7.25 (1H, d, J=7.9Hz), 7.45 (2H, d, J=8.2Hz), 7.47 (1H, d, J=2.7Hz), 7.74 (2H, d, J=8.2Hz), 10.00 (1H, s), 11.03 (1H, br s)

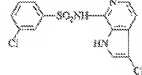
実施例 8

ニトロフェノキシロメタンスルホンアミド・ベンゼンスル

ホンアミド

【0360】

【化117】



【0361】2-プロモ-3-ニトロピリジンから製造例 1 と同様にして合成した 7-プロモ-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン 4mg (3.65 ミリモル)、銅粉 194mg および強化銅一銅 (43mg を濃アンモニア水 84ml) に加え、封管中 120℃ で 15 時間加熱後、処理し、7-アミノ-1H-ピロロ [2,3-c]ピリジン 170mg を得た。これを実施例 1 および 2 と同様に反応、処理し、表塩化合物 57mg を得た。

¹H-NMR(DMSO-d₆) δ (ppm) : 6.93 (1H, d, J=6.6Hz), 7.45 (1H, dd, J=6.6, 5.2Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.0, 7.6Hz), 7.64 (1H, d, J=7.6Hz), 7.73 (1H, d, J=2.8Hz), 7.85 (1H, d, J=8.1Hz), 7.96 (1H, d, J=1.2Hz), 11.90 (2.1H, br s), 12.72 (1H, br s)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.

A61K 31/535

C07D 209/08

209/12

登録番号

特内整理番号

F-1

技術表示箇所

8217-4C

8217-4C

	225:42	8217-4C
	231:50	乙
	403:12	2 0 9
	403:12	2 0 9
	405:12	2 0 3
	409:12	2 0 3
	471:04	1 0 4
		1 0 8 X
7(C 0 7 D	403:12	
	209:04	
	213:00	
(C 0 7 D	403:12	
	203:04	
	223:04	
(C 0 7 D	405:12	
	208:04	
	307:04	
(C 0 7 D	409:12	
	209:04	
	303:34	

- (72)発明者 杉 直平
茨城県つくば市稲荷前9-7、つくばね第
二条110号
(72)発明者 長洲 雅志
茨城県土浦市永園62-13

- (72)発明者 小野 陽一
茨城県つくば市上広岡56-10、サンヴィ
レッジ山荘 A-101
(72)発明者 小柳 晃
茨城県つくば市東光台1-10-5
(72)発明者 紀藤 恭輔
茨城県つくば市東光台1-10-3